

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

Année 1930 — N° 13

LES RÉACTIONS TUBERCULINIQUES LOCALES

chez les jeunes enfants

et

La Doctrine de l'Allergie



THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 31 Mai 1930

par

Jean Fernand SERBAT

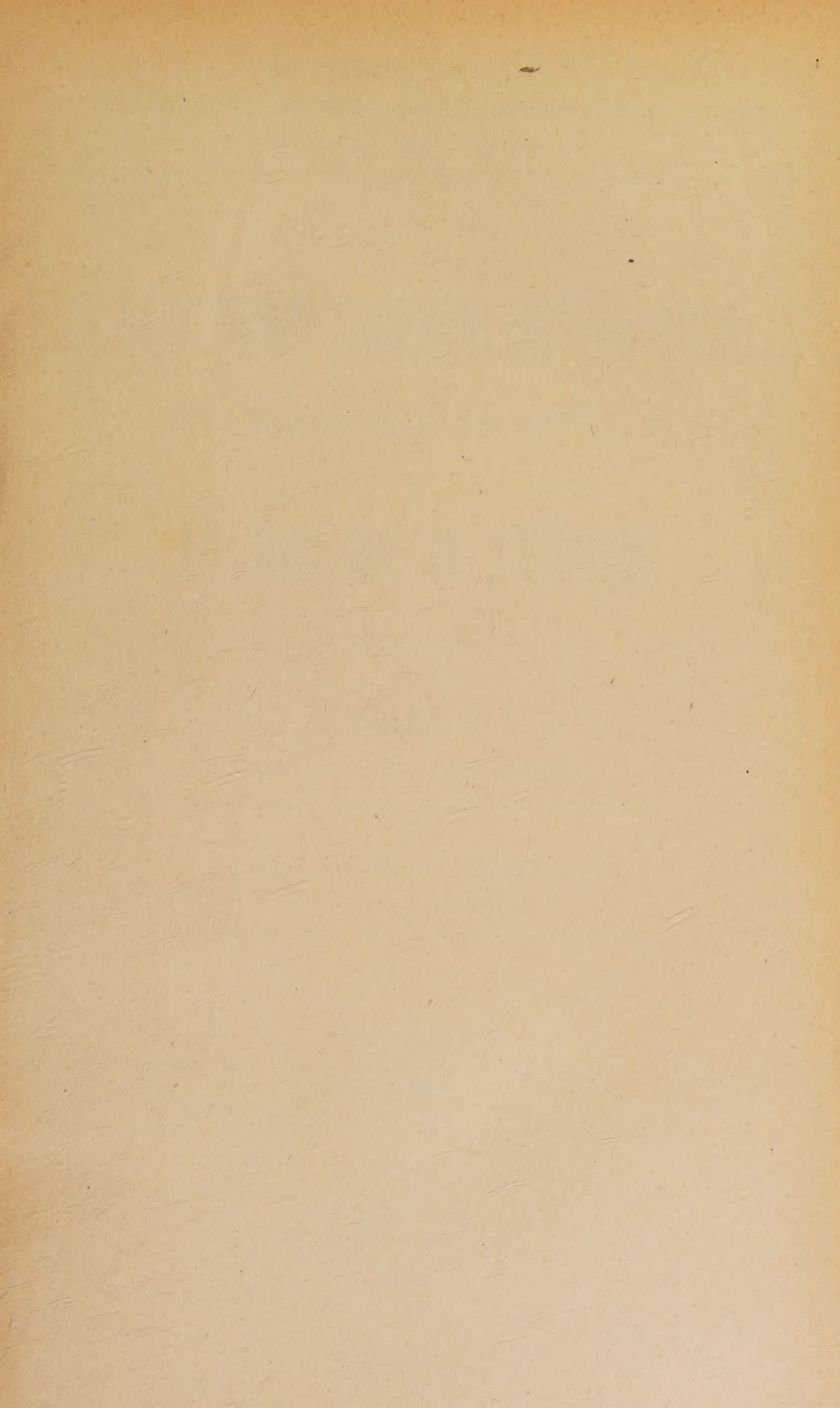
Ancien Interne pr. des Hôpitaux

né à Port-Sainte-Marie (Lot et Garonne) le 11 Novembre 1904

MEMBRES DU JURY

MM. GILLOT, Professeur de Clinique médicale infantile.....	Président
PINOY, Professeur de Microbiologie et Cryptogamie.....	Juge
DUBOUCHER, Agrégé (Chirurgie).....	—
HERMANN, Agrégé (Physiologie).....	—

ALGER
IMPRIMERIE MINERVA
5, Rue Clauzel, 5
1930



UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

Année 1930 — N° 13

LES RÉACTIONS TUBERCULINIQUES LOCALES

chez les jeunes enfants

et

La Doctrine de l'Allergie



THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 31 Mai 1930

par

Jean Fernand SERBAT

Ancien Interne pr. des Hôpitaux

né à Port-Sainte-Marie (Lot et Garonne) le 11 Novembre 1904

MEMBRES DU JURY

MM. GILLOT, Professeur de Clinique médicale infantile.....	Président
PINOY, Professeur de Microbiologie et Cryptogamie	Juge
DUBOUCHER, Agrégé (Chirurgie).....	—
HERMANN, Agrégé (Physiologie)	—

ALGER
IMPRIMERIE MINERVA
5, Rue Clauzel, 5
1930

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTE MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Doyen
Doyen Honoraire
Assesseur

MM. LEBLANC (*, I, I. I.).
HERAIL (*, I. I.).
GILLOT (I. I.).

PROFESSEURS

Clinique ophtalmologique
Clinique médicale infantile
Clinique des maladies des pays chauds, des
maladies syphilitiques et cutanées
Clinique chirurgicale
Clinique obstétricale et puériculture du 1^{er}
âge
Clinique chirurgicale infantile et d'ortho-
pédie
Clinique médicale
Histologie et embryologie
Anatomie pathologique
Chimie biologique et toxicologie
Hygiène, hydrologie et climatologie
Physiologie
Pharmacie
Médecine légale
Anatomie
Microbiologie et cryptogamie
Physique médicale
Anatomie médico chirurgicale et médecine
opératoire
Parasitologie et zoologie médicale
Chimie minérale et organique
Botanique et matière médicale
Pathologie générale et pathologie médicale.
Thérapeutique

GANGE (*, I. I.).
GILLOT (I. I.).

RAYNAUD (*, I, A. I.).
COSTANTINI (*, A. I, I.).

LAFFONT (*, I, A. I.).

LOMBARD (I, I. I.).
AUBRY (*, I, A. I.).
WEBER (*, I, I. I.).
POUJOL (I. I.).
MAILLARD (*, I. I.).
CHASSEVANT (o. *, o. I, I. I.).
TOURNADE (O. *, I. I. I.).
MUSSO (I. I.).
GIRAUD (*, I, A. I.).
LEBLANC (*, I, I. I.).
PINOY (*, I. I.).
PORTES (*, I, I. I.).

CABANES (*, I, I. I.).
SENEVET (I, A. I.).
WUNSCHENDORFF (I. I.).
N...
N...
N...

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ARGAUD (*, I. I.).
VINCENT (*, I. I.).

MM. HERAIL (*, I. I.).
SOULIE (*, I. I.).

CHARGÉS DE COURS

Enseignement théorique des élèves sages-
femmes
Cours de Clinique d'oto-rhino-laryngologie

MM. FUSTER (*, I, I. I.).
ABOULKER (*, I, I.).

AGRÉGÉS

Chirurgie
Médecine
Physiologie
Anatomie
Chimie médicale
Obstétrique
Histologie
Histoire naturelle pharmaceutique

MM. DUBOUCHER.
FERRARI (A. I.).
MOGGI (*).
POROT (A. I.).
LEBON (*, I, I.).
HERMANN (I, I.).
RIBET (I, I.).
N...
HOUEL (*, I, I.).
COURRIER (I, I.).
FOURMENT.

NOTA. — La Faculté n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

A LA MÉMOIRE VÉNÉRÉE DE MA MÈRE

qui m'aimait si tendrement.

A MON PÈRE

*faible témoignage de reconnaissance et
de fervente affection filiale.*

A MON FRÈRE, A MA BELLE-SŒUR,

A MES NEVEUX

*Leur affectueuse sollicitude m'a tou-
jours été très douce.*

A MON ONCLE MONCEAU ET A SA NOMBREUSE FAMILLE

En toute affection.

A TOUS LES MIENS

A MONSIEUR VIDAL

Censeur des études au Lycée Buffon à Paris

Hommage respectueux de ma reconnaissance infinie pour tout le bien qu'il m'a fait.

A MONSIEUR SAUVAGE

Proviseur des Lycées d'Alger

Au chef bienveillant et ferme qui, à tous les instants, favorisa ma vocation médicale, qu'il me soit permis de rendre aujourd'hui, bien faiblement, la dette de reconnaissance acquise envers lui.

A MONSIEUR DE DOCTEUR ARDIN-DELTEIL

Professeur de clinique médicale

Doyen de la Faculté mixte de Médecine
et de Pharmacie d'Alger

Chevalier de la Légion d'honneur.

(In Memoriam)

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE DOCTEUR V. GILLOT

Professeur de Clinique médicale infantile

dont j'admire le sens clinique qu'il a tâché de développer en moi, « non pas en soulevant au lit du malade des discussions stériles où, sous prétexte d'une gymnastique de l'esprit, on envisage tous les diagnostics possibles et imaginables, mais en tenant compte des méthodes objectives qui imposent un diagnostic ».

Je lui sais gré de m'avoir accueilli dans son service comme son élève et de m'avoir fait aimer les questions d'ordre général.

Je me rappellerai, non sans une émotion bien douce, la cordiale sympathie qu'il m'a toujours témoignée depuis le début de mes études médicales qui fut le point de départ de notre collaboration à l'infirmerie du Grand Lycée d'Alger.

A MES JUGES

MONSIEUR LE DOCTEUR PINOY

Professeur de Microbiologie et Cryptogamie

Chevalier de la Légion d'honneur.

dont je fus l'élève; qu'il reçoive ici l'assurance de ma profonde et respectueuse reconnaissance pour les suggestions si libéralement données.

MONSIEUR LE DOCTEUR DUBOUCHER

Agrégé de Chirurgie

Sa bienveillance et ses conseils furent une aide précieuse dans mes études; je garderai un souvenir plein d'admiration pour son beau talent de chirurgien.

MONSIEUR LE DOCTEUR HERMANN

Agrégé de Physiologie

Décoré de la Croix de Guerre

Ses leçons vivantes et claires me firent aimer la physiologie.

A MES MAITRES
DE LA FACULTÉ ET DES HOPITAUX

A MONSIEUR LE DOCTEUR E. GOINARD

Chirurgien des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'honneur.

*dont j'eus l'honneur d'être l'interne. Son
amabilité coutumière m'était très sensi-
ble, et son enseignement fructueux lais-
sera dans ma mémoire un souvenir inef-
façable.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR PIERRE GOINARD

Chirurgien des Hôpitaux

*Son dévouement, mis au service d'une
belle et riche intelligence, ne m'a jamais
manqué. Mon ambition est d'imiter dans
le bien un exemple si vivant.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR SARROUY

Ancien chef de clinique à la Faculté

*qui m'aida de ses conseils, en signe de
gratitude*

A MESSIEURS LES DOCTEURS

BÉNICHOU, DUPUY-D'UBY, FAUGÈRE,

FLOGNY, PIÉRI, THIODET

Hommage respectueux.

A MON AMI ROBERT DESCUNS

A MON AMI LE DOCTEUR PAUL DELLUC

Ancien interne-lauréat des Hôpitaux

*Mes années d'études médicales passées
en sa compagnie ont été le plus bel or-
nement de ma vie d'étudiant.*

A MON AMI JACQUES CLEMENCEAU

A MES AMIS PIERRE BEZANÇON, MAURICE VERDIER

CHARLES LIGNAC et JEAN CAUBET

A MON AMI LE DOCTEUR MAURICE TUPIN

AUX DOCTEURS

MADELEINE FORGEOT et RENÉ MONTALDO

AUX FAMILLES CARRÈRE-NAVELLO,

FOURNIER et METGE

*auxquelles je dois tant de doux moments,
en hommage de reconnaissance sans
bornes.*

AUX ANCIENS SURVEILLANTS ET AUX MAÎTRES D'INTERNAT
DU GRAND LYCÉE D'ALGER

A MES AMIS ET COLLABORATEURS DE L'ASSOCIATION
CATHOLIQUE DE LA JEUNESSE FRANÇAISE D'ALGÉRIE

A TOUS CEUX QUI M'ONT TÉMOIGNÉ LEUR AMITIÉ

A CEUX QUI M'ONT FORTIFIÉ PAR LEUR EXEMPLE
ET PAR LEURS CONSEILS DANS L'AMOUR DU CHRIST
ET DE SON ÉGLISE

Je dédie cette thèse.

Avant-propos

Le sujet de la thèse que je présente aujourd'hui me fut inspiré en novembre 1928 par mon maître et président de thèse le Docteur GILLOT, professeur de clinique médicale infantile. Ce n'est pas sans quelque scepticisme pour ses idées très chères que je commençais mes recherches bibliographiques et que je compulsais les observations de son service ; j'eus d'ailleurs l'occasion de pratiquer moi-même de nombreuses réactions locales à la tuberculine et, à mesure que le travail avançait, je me ralliais à ses conceptions.

Je remercie les Docteurs BÉGUÉ et CATANÉI de m'avoir largement ouvert la bibliothèque de l'Institut Pasteur que j'ai fréquentée pendant longtemps.

Toute ma gratitude va au Docteur SARROUY, ancien chef de clinique à la faculté, qui m'encouragea dans ma tâche ardue.

Elève du professeur PINOY, je suis heureux de voir siéger dans ce jury de thèse le savant bactériologiste.

Ma joie est grande d'y rencontrer aussi le Docteur HERMANN, agrégé de physiologie : les leçons lumineuses qu'il traitait dans l'enthousiasme m'ont fait aimer les recherches qui touchent aux grandes questions médicales.

Que le professeur agrégé DUBOUCHER veuille accepter l'expression de mon admiration pour l'in-

telligence et l'habileté qu'il déploie dans son art de chirurgien.

Je ne saurais oublier le professeur ARLOING, dont les magnifiques travaux sont universellement connus, pour l'amabilité avec laquelle il m'a procuré les souches de bacilles tuberculeux, et le Docteur THIODET, chef de laboratoire de la clinique médicale infantile, qui en a tiré le virus filtrant selon la technique employée à Lyon.

« C'est le sort de toutes les grandes questions médicales de n'être jamais réglées définitivement, mais d'évoluer incessamment. »

DEBRÉ et LELONG.

« Constamment s'élargit le domaine des découvertes. Chacune diminue l'étendue de l'inconnu et par les acquisitions nouvelles qu'elle porte, modifie nos conceptions et ouvre à nos yeux des horizons jusque-là cachés. »

ROSSI.

Introduction

Niée par PARROT, RILLIET, BARTHEZ, BOUCHUT, HERVIEUX et PAPAVOINE, il fallut arriver à TROUSSEAU pour admettre la grande fréquence de la tuberculose des nourrissons ; LANDOUZY, QUEYRAT et AVIRAGNET montrèrent, après la découverte par KOCH du bacille tuberculeux (1882), l'importance de cette notion et il n'est pas un clinicien de nos jours qui n'ait fait tristement la même remarque.

Cela s'explique : sans doute, la contagion joue-t-elle un rôle, et le nouveau-né, au contact permanent de sa mère ou de l'un de ses parents atteints déjà par la terrible maladie, sera infecté à peu près sûrement par des voies différentes, bien connues à l'heure actuelle, et dont les principales sont les voies respiratoires et digestives, s'il n'a pas été séparé dès sa naissance du milieu familial. D'aucuns ont voulu voir dans ce mode de propagation du bacille la seule raison pour laquelle le nourrisson devient à son tour tuberculeux ; et pour eux, *« la prétendue hérédité tuberculeuse n'existe pas, ou n'existe que dans des cas tout à fait exceptionnels »* (METTETAL) ; PETER n'écrivait-il pas : *« On ne naît pas tuberculeux, mais tuberculisable »* ?

Cependant, l'ancienne école française, avec LAENEC, TROUSSEAU, DESPINE et PICOT avait soutenu cette théorie de l'hérédité et STRAUSS affirmait en 1893 : *« S'il y a une hérédité qui doit être admise, c'est assurément celle de la tuberculose »* ; mais, à la suite des travaux d'HUTINEL et de LANDOUZY, on

pensa qu'il existait une hérédité de terrain à l'exclusion d'une hérédité de graine, et VASSKOWITCH avait formulé sa loi de l'impossibilité pour les bactéries de traverser les membranes filtrantes et notamment le placenta. Chez les nourrissons issus de parents tuberculeux, la tuberculose ne pouvait être incriminée (LELONG était de cet avis en 1925), puisqu'ils ne présentent pas — ou dans des cas rarissimes, non à l'abri des objections — de productions anatomo-pathologiques spécifiques de l'infection tuberculeuse.

Des arrière-pensées subsistent pourtant. Or, voici qu'une réaction se produit : les travaux de FONTÈS (à Rio de Janeiro, en 1910) de BEZANÇON et PHILIBERT, de VAUDREMER, de REENSTERNA, et plus tard ceux de MALASSEZ et VIGNAL, FERRAN, ARLOING, COURMONT, DUFOURT, MALARTRE, CALMETTE, VALTIS, SAENZ, DURAND, KOURILSKY et BENDA, COUVELAIRE, NATTAN-LARRIER, BRINDEAU et CARTIER, pour ne parler que des Français, démontrent le *polymorphisme et les mutations du germe tuberculeux, l'existence d'une forme filtrante, transmissible in utero de la mère au produit de conception, et la filtrabilité du bacille tuberculeux lui-même* ; et l'hérédité de graine constitue un fait que des cliniciens avertis, dont notre maître le professeur GILLOT, avaient toujours admis à défaut de preuves anatomo-pathologiques. Donc, si à cette époque suivant de peu la naissance, on ne trouve pas à l'autopsie de lésions étiquetées spécifiques de l'infection tuberculeuse, c'est, comme le pensent SERGENT et quelques autres, que le virus filtrant est capable de créer des types lésionnels différents.

Ne serait-il pas la cause de ces tableaux cliniques si embarrassants à étiqueter chez les nourris-

sons, dans certains cas d'athrepsie, dans quelques dystrophies congénitales, les diarrhées irréductibles, les phénomènes pulmonaires persistants, sans caractéristiques marquées, avec un minimum de signes radiologiques ? C'est fort probable, et SERGENT a décrit il y a peu de temps « l'étape prébacillaire virulente », que CALMETTE propose d'appeler « *granulémie prébacillaire* ». Une véritable révolution s'opère donc actuellement en phthisiologie, un chapitre nouveau commence qui vient enrichir nos connaissances des formes cliniques de la tuberculose des nourrissons, tant aiguës que chroniques, et sans doute serons-nous mieux armés dans un temps prochain pour dépister l'invasion de l'organisme par le germe tuberculeux.

De nos jours, *le diagnostic clinique reste hérissé de difficultés*. Malheureusement, le laboratoire ne nous apporte jusqu'ici qu'une aide tout à fait relative : les innombrables méthodes employées chez l'adulte sont rarement applicables à l'enfant à cause de sa physiologie spéciale et aussi pour la raison que la forme du germe tuberculeux qui l'atteint peut être différente ; et dans de nombreux cas, nous sommes obligés, par insuffisance scientifique, de porter un diagnostic non de certitude, mais de probabilité. Il importe néanmoins d'approcher de la vérité et de dépister précocement la tuberculose de la première enfance, non seulement par intérêt scientifique, mais par esprit social, afin de mettre ces jeunes organismes dans toutes les conditions désirables pour leur guérison et leur complet développement.

On s'est adressé depuis longtemps aux ÉPREUVES A LA TUBERCULINE que la plupart des auteurs consi-

dèrent comme SPÉCIFIQUE de l'infection tuberculeuse. Frappé par les « *variations infinies des réactions tuberculiniques* » (ROCCO JEMMA) que j'eus l'occasion d'observer dans le service de clinique médicale infantile de notre maître, monsieur le professeur GILLOT, à l'hôpital de Mustapha d'Alger, j'ai cherché après bien d'autres à vérifier leur valeur diagnostique et pronostique et j'ai entrepris une étude plus vaste, celle de la DOCTRINE ALLERGIQUE, soutenue par VON PIRQUET en 1908 et depuis par de nombreux auteurs, qui ont voulu expliquer les différentes phases de la tuberculose par un état de résistance ou de déficiense de l'organisme révélé par les réactions tuberculiniques ; il m'est apparu que l'on ne pouvait faire une place primordiale au terrain, comme jusqu'à présent on semble l'admettre, mais qu'il fallait plutôt expliquer divers états de tuberculose par la morphologie du germe tuberculeux, que même on s'abusait en parlant de l'allergie qui n'est après tout qu'une HYPOTHÈSE et non un fait, de sorte que l'allergie aurait à subir les mêmes vicissitudes que l'hérédité tuberculeuse.

Ce travail est un essai de synthèse des publications parues jusqu'à ce jour sur la tuberculine ; il n'a pas la prétention de les avoir épuisées toutes ; parfois leur interprétation a été difficile, attendu que nous ne savons pas, comme le remarque notre maître, Monsieur le professeur PINOY, si les expérimentations ont été faites dans les mêmes conditions, avec les mêmes produits.

Cette étude comporte sept chapitres que nous citons ci-dessous :

I. — Historique des réactions tuberculiniques ;

II. — Les tuberculines (fabrication, dosage, nature, mode d'emploi) ;

III. — Les réactions tuberculiniques et leurs variations ;

IV. — Etude clinique ;

V. — Mécanisme des réactions tuberculiniques ;

VI. — Spécificité des réactions tuberculiniques ;

VII. — La doctrine de l'allergie.

Notre science n'est jamais achevée ; elle a besoin, pour la faire avancer, de doctrines hardies, utiles parfois, même si elles ne sont pas justifiées dans l'avenir. C'est pourquoi il ne faut pas craindre d'apporter un jugement que l'on croit être l'expression de la vérité, dût-il aller à l'encontre des théories actuellement admises.

CHAPITRE PREMIER

Historique

Une émotion intense saisit le monde des médecins et les populations elles-mêmes lorsque KOCH affirma au Congrès des sciences médicales de Berlin (4 août 1890) qu'il avait découvert une substance, sa « LYPHE », capable d'arrêter la tuberculose chez les animaux. Ce fut un bel enthousiasme, puisqu'en somme, en étendant à l'homme les bienfaits de cette « TUBERCULINE », on pouvait espérer guérir les tuberculeux. Dès cette période, la thérapeutique antituberculeuse se généralisa, d'abord en Allemagne, dans le service de VON BERGMANN, de BERLIN, puis en France, où elle fut introduite par CORNIL.

Mais la joie devait être de courte durée, car de nombreux désastres suivirent les premiers essais thérapeutiques..

Toutefois, KOCH, s'il reconnaissait tacitement la faillite de son traitement, écrivait : *« Il n'y a pas un seul cas où le liquide n'ait manifesté une action toujours identique à elle-même. Pour l'avenir, ces injections nous serviront comme moyen précieux pour le diagnostic. A l'aide de ce liquide, on pourra reconnaître la présence de la tuberculose, même dans les cas où l'on n'aura pu trouver de bacilles et de fibres élastiques dans les expectorations »*.

De leur côté, CORNET, FURBRINGER, LÉVY, KOHLER et BRIEGER concluaient : « *Partout où il existe de la tuberculose en voie d'évolution, l'injection détermine des phénomènes d'une intensité extrême, et cette élection ne se produit que lorsqu'il y a tuberculose* ».

C'EN ÉTAIT ASSEZ POUR PASSER DU DOMAINE DE LA THÉRAPEUTIQUE AU DOMAINE DU DIAGNOSTIC.

Or, presque en même temps (10 décembre 1890), la Société de médecine vétérinaire de Paris se proposait d'étudier trois points, à savoir :

effets et valeur de la tuberculine comme moyen de diagnostic précoce de la tuberculose chez les bovidés ;

immunisation anti-tuberculeuse des animaux au moyen de la tuberculine ;

valeur des effets curatifs de la tuberculine sur les bovidés atteints de tuberculose à divers degrés.

NOCARD rendait compte du résultat de ses recherches dans une communication adressée à l'Académie de Médecine le 13 octobre 1891, et prônait l'emploi de la tuberculine en injections sous-cutanées comme moyen de diagnostic de la tuberculose chez les bovidés.

VON BERGMANN fut le premier qui appliqua la méthode à l'homme dans un cas de tumeur de la joue : celui-ci ne répondit par aucune élévation de température à l'injection de tuberculine ; VON BERGMANN en conclut à l'existence d'un cancer, ce qui fut confirmé.

HENOCH l'employa chez les *enfants* ; et jusqu'en 1900, la méthode eut des défenseurs et des adversaires, les uns déniant toute spécificité à la tuberculine, les autres, reconnaissant sa valeur, mais

hésitant à l'employer à cause des réactions générales importantes qu'elle provoque et des poussées congestives graves dont elle est la cause au niveau des foyers tuberculeux. METTETAL, dans sa thèse de 1900, règle la technique des injections sous-cutanées de tuberculine dans un but diagnostique.

Toutefois, la méthode était de plus en plus délaissée ; il fallait un changement d'orientation qui fut le point de départ de recherches nouvelles. C'est VON PIRQUET qui, en 1907, à la suite de travaux sur le sérum et la vaccine, s'attacha à déceler la tuberculose au moyen d'un procédé nouveau : la *CUTI-REACTION* à la tuberculine. Puis, WOLFF-EISSNER et CALMETTE découvrirent l'*OCULO-REACTION* ; MANTOUX décrira en 1908 son *INTRADERMO-REACTION* ; les autres procédés employés plus tard ne seront que des variantes des précédents.

Depuis, de très nombreux chercheurs, qu'il est impossible de citer dans cette thèse, ont publié leurs travaux sur la valeur diagnostique et pronostique de la tuberculine, chez les enfants et les nourrissons en particulier.

Il nous faut dès maintenant préciser que les réactions tuberculiniques augmentent de fréquence avec l'âge, de sorte que tout adulte réagit à la tuberculine et que chez lui la présence d'une réaction tuberculinique n'implique pas le diagnostic de tuberculose. C'est pourquoi les *tests à la tuberculine n'ont d'intérêt que chez l'enfant*.

Nous apportons ici notre contribution à l'étude de l'intradermo-réaction à la tuberculine chez les enfants de un jour à deux ans.

CHAPITRE II

Les Tuberculines

Fabrication - Titrage - Nature - Mode d'emploi

I

Fabrication

Jusqu'à présent, nous avons parlé de la tuberculine en général, sans la désigner de façon précise.

ON ENTEND PAR TUBERCULINE TOUT EXTRAIT CONCENTRE D'UNE CULTURE DE BACILLES TUBERCULEUX OU TOUT EXTRAIT DU CORPS MEME DE CES BACILLES.

C'est dire la variété presque infinie des préparations que l'on peut obtenir à partir du bacille tuberculeux, selon les réactifs employés pour dissoudre les substances toxiques qu'ils fabriquent ou celles qui sont intimement liées à son protoplasma (exo et endotoxines).

Koch, constatant les lésions produites par les bacilles tuberculeux tués injectés à des animaux déjà tuberculeux, pensa que cette action était due aux toxines renfermées dans les bacilles morts et il s'ingénia à les extraire ; cultivant pendant 6 à 8 semaines des bacilles humains sur bouillon de bœuf peptoné (1 %) et glycérimé (4 %), il évapora au bout de ce laps de temps cet ensemencement jusqu'à réduction au 1/10, et filtra sur bougie

Berkefeld. Il obtint un liquide sirupeux, clair, brun foncé, connu sous le nom de TUBERCULINE BRUTE.

C'est alors qu'il fit part de sa découverte au Congrès de Berlin; mais, comme nous l'avons vu, les essais thérapeutiques ne furent que des échecs; puis, KOCH eut l'idée que pour guérir l'organisme infecté, il fallait l'immuniser contre le microbe et non plus exclusivement contre les toxines: il employa sa TUBERCULINE T.A. (1891) obtenue en tuant les microbes au moyen d'une solution déci-normale de lessive de soude qu'il neutralisait ensuite, et il filtra sur buvard. Le traitement de ses malades n'en fut pas plus heureux.

Sans se lasser, il proposa une nouvelle préparation: des bacilles tuberculeux desséchés dans le vide sont broyés finement, émulsionnés dans l'eau distillée et centrifugés. Le résidu boueux obtenu après décantation est soumis après assèchement aux mêmes opérations que ci-dessus jusqu'à ce que la centrifugation n'en sépare plus de bacilles intacts; il suffit d'ajouter un mélange d'eau et de glycérine pour obtenir la TUBERCULINE T.R. (1897).

En 1901, il fabriqua la TUBERCULINE B.E., puis la TUBERCULINE A.F. obtenue sur milieux minéraux, non albuminoïdes.

KLEBS présentait sa TUBERCULINE en 1891, qui était faiblement toxique; en 1903, BERANEK faisait connaître sa tuberculine, qui était un mélange à parties égales de toxines endocellulaires et de filtrat de culture de bacilles sur bouillon non peptoné.

Nous ne saurions nous étendre davantage sur les variétés de tuberculines obtenues au moyen de procédés différents par MARAGLIANO, HIRSFELDER, LANDMANN, SEIBERT et P. ROMER, ROSENBACH, VAU-

DREMER, MUCH, WELEMINSKY, SPENGLER, BAUDRAN, DITTHORN et SCHULTZ, LÉVY et KAENKER, ISHIGAMI, BERLIOZ et bien d'autres. Qu'il nous suffise de parler un peu plus en détail de la tuberculine que prépare L'INSTITUT PASTEUR et dont nous nous servons: des cultures de bacilles bovins et humains, ensemencées depuis six semaines sont stérilisées à 100° et concentrée au 1/10. Le produit obtenu est lavé à l'alcool à 80°; il se forme un précipité qui est repris par l'éther et desséché dans le vide; on le broye très finement; on le dissout dans cent fois son volume d'eau glycinée à 40 % et c'est dans des ampoules de verre contenant 10 milligrammes de produit que la tuberculine est livrée aux médecins. Ainsi, cette solution-mère renferme 1/100 de tuberculine brute.

Afin d'éliminer les substances qui composent les milieux de culture (peptones, graisses, sels, cires), et qui peuvent exercer une action nuisible sur l'organisme, KOCH et de nombreux auteurs ont tenté de *PURIFIER* la tuberculine. Voici la dernière technique de CALMETTE et MASSOL : ils employent un milieu liquide non peptoné sur lequel ils cultivent les bacilles ; ils réduisent au 1/5 du volume primitif, puis ils précipitent le liquide obtenu par l'alcool et l'éther sulfurique; ils dissolvent de nouveau le précipité dans l'eau et le soumettent à la dialyse à l'eau distillée courante sur parchemin animal; ils précipitent une dernière fois par l'alcool absolu.

II

Titrage

Comment pourrait-on rapprocher les réactions obtenues avec ces tuberculines si différentes ? En

un mot, comment peut-on *titrer* ces préparations diverses pour les rendre comparables ?

KOCH, puis OTTO, rejetaient comme insuffisamment active toute tuberculine qui, à la dose de 0,25 cc ne tuait pas le cobaye tuberculeux en moins de 24 heures.

DREYER et WOLLUM proposent en 1924 le titrage de la tuberculine par leur *méthode de précipitation* au contact de sérums tuberculeux ; mais celle-ci n'est pas spécifique, attendu que la dilution simple d'un sérum peut entraîner sa floculation.

Presque en même temps, WATSON et HEATH exposent leur procédé qui consiste à doser la tuberculine par la *réaction de fixation du complément* : la quantité minimum de tuberculine capable de fixer l'unité d'alexine d'un sérum de cheval tuberculeux préparé dans des conditions bien définies est l'unité active de tuberculine ; mais CALMETTE et DE POTTER n'admettent pas le parallélisme du pouvoir antigène et de la toxicité des tuberculines ; d'après eux, le contraire serait l'expression de la vérité.

La « *spermatocyt-tuberculin-reaction* » de LONG imaginée en 1925 permet de définir l'unité tuberculinique « la quantité de tuberculine minima qui arrête la spermatogenèse chez un cobaye mâle pesant 400 grammes et atteint de tuberculose bénigne depuis un mois ». Ce titrage serait spécifique.

Nous ne retiendrons pas la méthode de LINGEL-SHEIM et BORREL d'inoculation intracérébrale de tuberculine, comparativement chez les cobayes sains et les cobayes tuberculeux ; elle ne s'applique qu'aux tuberculines purifiées et de plus elle n'est pas spécifique (CALMETTE).

Plus récemment, les épreuves de dosages par *intradermo-réactions* sont employées chez les co-

bayes ; on peut de cette façon titrer sur le même animal au moins deux tuberculines à côté de la tuberculine étalon, selon les réactions produites, plus ou moins importantes, et qu'on désigne par les chiffres 1, 2, 3, 4. Mais CALMETTE fait remarquer que, tout en étant le procédé de choix, il ne fallait pas conclure à l'activité d'une tuberculine pour l'homme et le bœuf d'une dilution qui se montre active pour le cobaye.

III

Nature de la Tuberculine

Il est intéressant de se demander quel est le produit qui, entrant dans la composition de la tuberculine — celle-ci étant un composé d'extraits bacillaires, de protéines du milieu de culture et de glycérine — est capable à lui seul de produire la réaction tuberculinique.

La tuberculine ne contient pas de corps bacillaires : l'Institut Pasteur l'affirme ; cependant HABABOU SALA et DE SANCTIS MONALDI pensent qu'il existerait certains débris bacillaires dans la tuberculine, le premier expliquant ainsi la remarquable affinité de la tuberculine pour le tissu des ganglions, celui des ganglions trachéo-bronchiques en particulier ; le second, attribuant l'analogie des effets sur le sang du culot de centrifugation de la tuberculine avec ceux du filtrat tuberculeux non chauffé. MARFAN en aurait rencontré sous son microscope ; en ce qui nous concerne, nous n'avons jamais vu de corps bacillaires, même après centrifugation prolongée.

HANS MUCH (1920) a émis l'opinion que *la tuberculine est une mixture de plusieurs antigènes partiels* qu'on peut séparer avantageusement au moyen d'acides faibles, en faisant agir ces acides sur les corps bacillaires. On obtient ainsi une substance soluble dans l'eau qui, suivant lui, est la tuberculine vraie, et une autre, insoluble, qui est la tuberculine résiduelle. Cette dernière, à son tour, se décompose en trois sous produits : albumines, lipoides et graisses (in CALMETTE).

Pour SELTER (1921), *la tuberculine n'est pas un antigène.*

En 1924, BIELING publie le résultat de ses recherches sur la nature de la tuberculine : il a pu obtenir une substance très active, soluble dans l'alcool, dialysable, ne donnant plus aucune des réactions des substances protéiques. Elle peut être obtenue à partir de tuberculine ancienne ou de corps bacillaires lavés ; il ne semble donc pas qu'il y ait lieu de distinguer une endo et une ecto tuberculine : *il s'agit probablement d'une seule et même substance fixée par des corps différents.*

EBERSON (1925) annonce que trois sortes de dérivés obtenus par acétylation, benzoylation, fractionnement et précipitation de la tuberculine par l'alcool et l'éther sont susceptibles de produire des réactions cutanées typiques chez les cobayes tuberculeux, quelle que soit la souche des bacilles ayant servi à leur inoculation.

Ces mêmes dérivés possèdent également des propriétés sensibilisantes à l'égard des animaux normaux qui, injectés à une ou plusieurs reprises avec l'une de ces substances, réagissent ultérieurement au dérivé homologue et à la tuberculine.

Traités par des injections de ces dérivés, les cobayes tuberculeux, et à un moindre degré les cobayes neufs, présentent des réactions anaphylactiques générales et locales. Mais au stade initial d'hypersensibilité fait suite un état de résistance ou d'immunité.

Entre la spécificité immunologique et la structure chimique des antigènes, il paraît exister une relation applicable aux tuberculines en vue du diagnostic et de la sensibilisation. Tous ces faits montrent d'après cet auteur qu'il est possible d'isoler purement un principe actif de la tuberculine, ce qui permettra d'élucider la mécanisme des réactions tuberculiniques.

LONG et SEIBERT (1926) préparent une tuberculine à partir de bacilles de KOCH cultivés sur milieux synthétiques ; ils en séparent par divers procédés trois substances : une protéine incoagulable, insoluble dans l'eau et ne produisant pas la réaction tuberculinique ; une protéine non coagulable soluble dans l'eau et une protéine coagulable soluble dans l'eau. La deuxième présente les propriétés de la tuberculine ; lorsqu'on la dégrade par digestion pepsique et trypsique en milieu alcalin, elle cesse de donner les réactions tuberculiniques.

La tuberculine incoagulable et soluble dans l'eau constitue donc la tuberculine, ou tout au moins, celle-ci lui est intimement liée. Mais on ne peut conclure — nous parlons toujours d'après cet auteur — que la molécule entière de cette substance est seule active, car les grosses molécules qui prennent naissance au début de l'hydrolyse par les acides conservent, quoique affaiblies, les propriétés réactionnelles de la tuberculine.

Quelques auteurs allemands, dont nous reparlerons, prétendent que la *tuberculine n'agirait que par les substances étrangères* qui entrent dans sa composition.

Notons que d'après les recherches de BORREL, BOEZ et DE COULON *il n'y a aucun parallélisme entre l'aptitude à produire de la tuberculine et la virulence des bacilles*, comme le pensait KROMPERER. De même, BURNET montre que la *tuberculine produite par des bacilles tuberculeux atténués est aussi active que celle fournie par des bacilles tuberculeux virulents*.

Enfin, DIETRICH, essayant comparativement des tuberculines de provenances diverses, conclut que les tuberculines issues des bacilles de KOCH des animaux à sang chaud sont plus actives que les tuberculines tirées des bacilles tuberculeux des animaux à sang froid ; et VAUDREMER, cultivant des bacilles tuberculeux sur bouillon de pomme de terre, obtient des bacilles faiblement acido-résistants incapables de donner de la tuberculine.

IV

Mode d'emploi

A propos de l'historique des réactions tuberculiniques, nous avons succinctement énuméré les divers modes d'introduction de la tuberculine dans l'organisme. Rejetant la voie sous cutanée et le procédé d'absorption rectale qui s'en rapproche par les effets généraux et focaux que la tuberculine produit dans l'organisme des sujets tuberculeux, les cliniciens se servent depuis 1908 à peu près exclusivement de la *cuti-réaction* et de l'*intradermoréaction* appelées, à cause des effets locaux qu'el-

les produisent sur la peau des individus, *REACTIONS LOCALES* à la tuberculine, en opposition aux *REACTIONS GENERALES* produites par l'injection sous-cutanée ou l'introduction intrarectale de tuberculine.

Nous étudierons en détail ces *REACTIONS LOCALES*.

Cuti-réaction de Von Pirquet

C'est ordinairement dans la région deltoïdienne, exempte de toute lésion cutanée, préalablement nettoyée à l'éther ou à l'eau bouillie et bien séchée, que l'on pratique avec un vaccinostyle flambé deux scarifications longues de 3 à 4 mm. chacune, atteignant le derme sans le pénétrer. Sur une de ces scarifications, on dépose une goutte de tuberculine de l'Institut Pasteur, tandis que la seconde, servant de témoin, ne reçoit pas de tuberculine. On laisse sécher à l'air libre pendant quelques minutes au bout desquelles on rabat la manche de la chemise sur le bras. Certains auteurs recouvrent la région scarifiée d'un léger pansement ouaté.

VON PIRQUET pratiquait les scarifications sur l'avant-bras ; d'autres, tels que FERRAND, LEMAIRE, OLMER et TERRAS, sur la face antéro-externe de la cuisse.

COMBY emploie un vaccinostyle chargé de tuberculine qu'il inocule par piqûres ; pour notre part, nous grattons légèrement l'épiderme jusqu'à ce que nous arrivions au derme, et nous évitons de le faire saigner.

Nous mentionnons à titre de renseignement, ceux-ci n'étant plus employés en pratique, les CUTI-RÉACTION PAR PROCÉDÉS MODIFIÉS :

I. — *PROCEDE DE LIGNIERES* : on rase la surface de la peau que l'on frotte avec de la tuberculine.

II. — *PROCEDES DE LAUTIER* : sans préparer la peau d'une façon spéciale, il suffit d'y appliquer pendant 48 heures un petit tampon d'ouate imbibé de tuberculine au 1/100. On le recouvre d'un carré de gutta-percha que l'on maintient par des bandes.

III. — *REACTION TRANSCUTANEE* ou à la pommade tuberculinée de MORO : on frictionne pendant 30 à 40 secondes la région épigastrique sur une surface de 5 cm. de diamètre avec une pommade formée de parties égales de lanoline et de tuberculine brute. On laisse la partie frictionnée à nu pendant une dizaine de minutes et on la recouvre de la chemise.

IV. — *REACTION A LA PIQURE* de ESCHERICH et HAMBURGER : on injecte à la seringue 1/10 milligramme de tuberculine ancienne de KOCH dans le derme de la région externe de l'avant-bras.

Certaines tuberculino-réactions ont été pratiquées autrefois au niveau des MUQUEUSES, citons :

I. — *L'oculo-réaction* de WOLFF-EISSNER-CALMETTE : on instille au moyen d'une pipette dans l'angle interne de l'œil une goutte d'une solution de tuberculine au 1/100. On recouvre l'œil au moyen d'un tampon d'ouate imbibé d'eau bouillie et d'un bandeau qu'on enlève au bout de quelques minutes ;

II. — *La rhino-réaction*, imaginée par LAFITTE-DUPONT et MOLINIER, proposée ensuite par

MOILLER : elle consiste à déposer une goutte de tuberculine au 1/100 sur le cornet inférieur ou de placer pendant dix minutes un petit tampon d'ouate imbibé de la même solution au niveau de la cloison du nez ;

III. — *L'uréthro et la vagino-réaction* de OPPE-
NHEIM et SCHWAB.

Enfin, HUC, FITTE et DE WILLIENCOURT publient en juillet 1929 dans le bulletin de la Société de pédiatrie de Paris le résultat de leurs recherches sur des cuti-réactions spéciales, qu'ils proposent d'appeler *Cuti-réactions Différentielles*. Ils scarifient le foyer lésionnel superficiel en un point quelconque, ou un territoire cutané situé en aval du foyer, sur le courant lymphatique émanant de la lésion ; et ils comparent les résultats obtenus avec une cuti-réaction faite à un même niveau dans la région symétrique du corps. LEROY a consacré sa thèse à cette question (1929).

Intradermo-réaction de Mantoux

Couramment employée à la consultation des nourrissons de la clinique médicale infantile à l'hôpital de Mustapha d'Alger, la cuti-réaction a fait place dès 1912 à l'intradermo-réaction parce que cette dernière paraissait plus fidèle dans ses résultats.

Nous utilisons une solution de tuberculine au 1/5000 obtenue en mélangeant extemporanément une goutte de tuberculine de l'Institut Pasteur avec 49 gouttes d'eau distillée : nous savons que les mélanges trop anciens s'altèrent (ELOIRE). Nous aspirons cette solution dans une seringue de PRAVAZ

stérilisée, bien étanche — car le liquide rencontre une résistance assez forte pour pénétrer dans le derme — munie d'une aiguille à injection sous-conjonctivale. L'air étant chassé de la seringue, la peau légèrement plissée au niveau de la région deltoïdienne, nous enfonçons l'aiguille de quelques millimètres, à peu près parallèlement à la surface cutanée, le plan du biseau tourné vers l'extérieur. On voit par transparence l'orifice de l'aiguille, on la sent très superficielle sous le doigt. Il suffit alors de pousser le piston de la seringue pour voir se former une petite boule blanche coiffant l'aiguille comme les perles de certaines épingles à cravates. On retire ensuite l'aiguille montée sur la seringue.

Quelques auteurs, à l'exemple de MANTOUX, ajoutent à la solution de tuberculine 1/200 de chlorhydrate de stovaïne ; mais l'injection étant si peu douloureuse, nous employons la tuberculine seule.

VARIATIONS DU PROCÉDÉ DE MANTOUX :

I. — MANTOUX indiquait aussi une légère modification à ce procédé « *Chez les sujets à tégument très fin, il faut enfoncer franchement l'aiguille puis, sa pointe étant dans l'hypoderme, la relever légèrement et aborder le derme par sa face profonde* ». Or, ce procédé n'est pas plus facile que le premier, expose à injecter de la tuberculine sous la peau et par conséquent à rendre la réaction plus douloureuse.

II. — BRUNO TRAMBUSTI prépare une dilution au 1/10 de tuberculine pure dans de l'eau distillée formolée à 0.5 %. Dans cette solution, que l'on peut conserver cinq jours en été et dix jours en hiver, on trempe une aiguille d'un calibre de 7/10 mm. et on

insère sa pointe sur une longueur de 5mm. dans l'épaisseur du derme (in SOSSI, août 1929).

III. — BENKER publiait en 1912 un travail sur « *les réactions tuberculiques et leurs valeurs comparatives comme moyen de diagnostic* », il employait des solutions de tuberculine variant de 1/10.000 à 1/10. De nos jours, les auteurs utilisent des solutions dont la concentration est à peu près la même ; disons cependant que SERGENT se sert de solutions au 1/100.000.

Critiques adressées à ces différents procédés

De toutes les tuberculino-réactions locales décrites, les variétés de cutis et les réactions par voie muqueuse, excepté celle de WOLFF-EISSNER-CALMETTE, n'ont jamais été très utilisées ; de sorte que notre discussion portera pratiquement sur l'ophtalmo-réaction, la cuti et l'intradermo.

Il ne s'agit pas ici de constater leur sensibilité ni leur valeur diagnostique, mais simplement de comparer leur technique et d'apprécier les avantages et les inconvénients de chacune d'elles.

L'OPHTALMO-REACTION, à cause des sensations de picotements semblables à celles que l'on éprouve lorsqu'un corps étranger irrite la conjonctive, est gênante pour le patient dont elle trouble la vision ; le plus, elle peut entraîner certaines complications (kératites, ulcères cornéens) si elle n'est pas employée sur un œil absolument sain ; et, bien que CALMETTE prétende le contraire, elle est incommode chez les jeunes enfants dont le bléphasospasme est presque inévitable.

Les partisans de la **CUTI**, en vantant la simplicité de la technique, reprochent à l'intradermo d'u-

ser d'un certain matériel, la difficulté d'introduire exactement dans le derme très mince d'un nourrisson qui gesticule la goutte de tuberculine diluée nécessaire à produire la réaction.

Ce à quoi on peut répondre que l'habileté s'acquiert très vite, et s'il est plus encombrant d'employer une seringue à la place d'un vaccinostyle, *on a du moins l'avantage d'injecter dans le derme une dose bien déterminée de tuberculine* sans que celle-ci se répande au dehors ; de cette façon, on est assuré que toute la tuberculine est absorbée.

Quoi qu'il en soit, ces deux derniers procédés sont très utilisés actuellement ; ils ont chacun leurs défenseurs et leurs adversaires.

CHAPITRE III

Les réactions tuberculiniques locales

Étude clinique et anatomopathologique.

Leurs variations

Quel est l'effet des réactions locales à la tuberculine, comment se présentent-elles à la coupe sous le microscope, sous quelles influences disparaissent-elles ou au contraire deviennent-elles plus fortes, tels sont les points que nous nous proposons de traiter dans ce chapitre.

Nous n'étudierons que la cuti-réaction et l'intradermo-réaction, seules employées dans le service de notre maître le professeur GILLOT.

I

Effet des réactions locales à la tuberculine sur l'organisme

Phénomènes locaux

Autant que possible, nous serons bref, puisque sur ce sujet tout a été décrit, même dans le détail.

CUTI-RÉACTION

POSITIVE, elle se montre plus ou moins précocement, de 15 à 30 heures après la scarification ; mais, c'est vers la 24^e heure qu'on la voit apparaître

en général. Il s'agit d'une papule érythémateuse qui s'étend de part et d'autre du trait de scarification et augmente pendant toute une journée ; le centre paraît aplati et légèrement pâle tandis que les bords sont de véritables bourrelets rouge foncé surplombant la peau saine ; souvent, un halo rosé entoure la papule. Les dimensions atteignent 10 à 12 millimètres ; la couleur peut varier du rouge sombre au rose clair ; mais ce qu'il y a à retenir, c'est un signe tactile qui ne trompe jamais : l'*induration*. On a la sensation d'une saillie dure et adhérente aux plans profonds, qu'on ne retrouve pas dans les réactions négatives.

Vers la 48^e heure, la papule fonce pour virer insensiblement au brun pigmentaire ; dès le 3^e ou le 4^e jour, il n'existe plus qu'une macule, et tandis que les croûtelles de la sacrification sont tombées depuis longtemps, la couleur brune persiste au bout d'une semaine et plus.

La cuti-réaction *NEGATIVE* ressemble à la *REACTION TRAUMATIQUE* témoin : les deux lèvres du trait de scarification sont légèrement rouges, œdémateuses, faisant place bien vite à une croûte brunâtre due à la coagulation du sang de la coupure. Cette croûte tombe vers le 4^e jour.

Parfois on peut noter cependant un gonflement de la scarification, mais qui se prononce également de part et d'autre et ne dépasse pas 3mm. ; mais on n'observe pas l'induration caractéristique de la réaction positive. Certains auteurs en font une réaction *DOUTEUSE* que nous rangeons dans les négatives.

INTRADERMO-RÉACTION

L'incubation de l'intradermo-réaction *POSITIVE* est assez courte : une moyenne de neuf heures.

Parfois, la réaction peut n'apparaître que plus tardivement, 3 ou 4 jours après ; cela est un fait exceptionnel que nous n'avons pas eu l'occasion d'observer.

Dès la 9^e ou la 10^e heure, on peut être averti que la réaction sera positive par la constatation d'une infiltration qui est visible et de couleur blanche ou rosée ou seulement perceptible au toucher. Progressivement, l'infiltration augmente et une papule fait bientôt saillie, blanche ou rouge, entourée d'un halo rosé.

L'acmé de la réaction se produisant ordinairement le surlendemain, nous avons l'habitude de convoquer pour ce jour-là les petits consultants et leurs mères. A ce moment, on voit une infiltration nodulaire marquée : la papule est rouge vif, parfois moins colorée en son centre ; sur le pourtour, la teinte va en s'estompant jusqu'au rose « fleur de pêcher », constituant une sorte de cocarde.

Ce qui importe, comme dans la cuti-réaction, c'est le signe caractéristique de l'*induration* : quand on promène le doigt sur la zone érythémateuse, qui paraît chaude et légèrement sensible, on sent nettement un noyau dur, qui semble aller profondément dans les couches de la peau et dans le tissu cellulaire sous-cutané, et, saisissant entre les doigts toute la surface de la peau modifiée par la réaction, on peut se rendre compte de son épaisseur et de l'immobilité du nodule.

Celui-ci est plus ou moins important (1 à 3 cm), tandis que le halo périphérique recouvre une surface minime ou au contraire qui peut atteindre celle d'une paume de main. Dans ce dernier cas, la réaction est dite *FORTEMENT POSITIVE* : au contraire, parfois on aperçoit une coloration rosée,

sans phénomènes très inflammatoires ; mais l'existence de l'induration spéciale déjà décrite permet d'affirmer la *POSITIVITE LEGERE* de la réaction.

Enfin, il nous a été donné d'observer des réactions où la papule se recouvre de vésicules épidermiques (*REACTIONS PAPULO-URTICARIENNES EXUDATIVES*) ; d'autres qui ressemblent à de fausses vaccines (*PSEUDO-VACCINIFORMES*) ; d'autres qui présentent une ou plusieurs bulles (*BULLEUSES*).

La réaction va bientôt régresser : le halo disparaît assez rapidement, le nodule prend une teinte violacée et se résorbe lentement ; mais tandis que toute coloration a disparu vers le 4^e ou le 5^e jour, le nodule reste encore visible, toujours perceptible au toucher pendant plusieurs jours et même pendant plusieurs semaines.

Il peut arriver que l'on observe une légère desquamation au niveau du nodule.

A peine a-t-on quelques heures après la piqure une légère induration au niveau du trajet de l'aiguille et une coloration rosée, quand l'intradermo-réaction doit être *NEGATIVE*. Mais alors que précédemment les phénomènes locaux atteignaient leur plus forte intensité 48 heures après la piqure, ils ont ici complètement disparu ; on retrouve seulement la trace de l'aiguille. On constate souvent une certaine inflammation plus ou moins étendue qui persiste 2 ou 3 jours ; mais il n'y a pas de nodule induré. Nous ne pouvons donc confondre une réaction négative d'une réaction positive même légère.

On obtient couramment des réactions positives après une ou plusieurs réactions négatives, et par-

fois on peut observer simultanément à une réaction positive de légères papules sur l'emplacement des anciennes scarifications ou des anciennes pigures qui n'avaient jamais été le siège d'inflammation. Nous n'avons jamais observé ces *REACTIONS SECONDAIRES* ; les auteurs prétendent d'ailleurs que les adultes plus que les enfants, les sujets indemnes plus que les tuberculeux jouissent de cette propriété (OPPERT).

Phénomènes généraux

Il est rare, dans le cas d'une intradermo ou d'une cuti, d'observer des réactions thermiques ; certains auteurs ont signalé de l'engorgement ganglionnaire ; on peut penser que la tuberculine ayant été introduite sous la peau a déterminé la fièvre ou une hypertrophie des ganglions lymphatiques ou bien à un défaut d'asepsie ; nous ne saurions attribuer à l'intradermo-réaction l'accident local infectieux que COMBY a constaté en 1910.

Dans presque tous les cas, ces réactions locales ne s'accompagnent d'aucune sensation désagréable ; tout au plus, une certaine sensation de cuisson très légère dans les premières heures oblige-t-elle les enfants de se gratter.

Phénomènes focaux

Nous interprétons comme des réactions de foyer les réactions hyperpositives que LEROY, HUC, FITTE et WILLIENCOURT obtiennent au niveau d'un foyer tuberculeux ou sur les lymphatiques efférents.

II

Anatomie pathologique

Nous ne connaissons que les résultats des examens de *biopsies prélevées chez des hommes au*

niveau de cutis positives. Les modifications pathologiques déterminées par la tuberculine au niveau de la peau sont presque exclusivement conjonctivo-vasculaires à type de mononucléose à peu près pure ; on y remarque de nombreuses cellules germinatives de FLEMMING. Ces amas leucocytaires sont groupés autour des vaisseaux et siègent à la base des papilles, autour des follicules pileux et des glandes sudoripares ; quelques polynucléaires rares semblent les témoins d'un afflux précédant la venue des mononucléaires (RUBENS-DUVAL, PFANDLER). Cette mononucléose, si remarquable dans ce cas, rapproche cette réaction inflammatoire de la classe des inflammations chroniques.

BANDLER et KREIBICH, FERRAND et LEMAIRE font la même remarque ; toutefois ils observent la présence de cellules géantes, qui ne doivent pas être considérées comme des cellules tuberculeuses parce qu'elles ne présentent aucune dystrophie, leur protoplasma est basophile et transparent, tandis que les cellules de LANGHANS sont acidophiles et troubles.

Au contraire, PICK et DAELS constatent l'existence de cellules géantes autour desquelles se rassemblent des cellules épithélioïdes, constituant ainsi un follicule tuberculeux typique. Mais il semble qu'il faille incriminer ici la qualité de la tuberculine employée qui devait contenir des bacilles.

Chez le cobaye tuberculeux. AUCHÉ et AUGISTRON, Paul SPEHL ont étudié l'histologie d'une coupe de nodule après intradermo positive. Ils ont constaté une abondante infiltration de polynucléaires dans le derme et dans le tissu cellulaire sous-cutané, tandis que les couches superficielles de l'épiderme sont farcies de noyaux et de fragments de noyaux

leucocytiques et que de nombreuses cellules ont subi l'altération vacuolaire.

MORO prétend en 1928 que la papule tuberculique présente les caractères macroscopiques et surtout microscopiques qui reproduisent en gros ceux qu'on retrouve dans le foyer pulmonaire primitif. La peau répond d'abord et toujours par une inflammation, puis par des processus plus complexes analogues à ceux qui entrent en jeu au niveau du poumon.

Pour SELTER (1927), des substances « *excitantes* » autres que la tuberculine donnent chez les tuberculeux des réactions en tous points semblables anatomiquement et cliniquement à celles que donne la tuberculine.

Mais FERRAND et LEMAIRE (1908) n'ont pas vu de réactions comparables à celle de la tuberculine en se servant de glycérine phéniquée ou sublimée, ou de térébenthine pure.

A la même époque, ENTZ aurait obtenu des papules érythémateuses tout à fait analogues aux réactions tuberculiniques avec des toxines typhique, paratyphique, pyocyanique, cholérique, charbonneuse.

III

Variations des réactions tuberculiniques

Les différentes statistiques des très nombreux auteurs qui se sont occupé de cette question prouvent à l'évidence que les réactions tuberculiniques augmentent d'une façon à peu près régulière à partir de la naissance.

Nous reproduisons ici les résultats publiés par SAMITCA dans sa thèse de 1927 et par DANIEL en 1912 :

Cuti-réactions (SAMITCA).

de	0 à	3 mois,	0,65 %	cutis	positives
«	3 «	6 «	8		«
«	6 «	9 «	8,8		«
«	9 «	12 «	21		«
«	12 «	15 «	14		«
«	15 «	18 «	16		«
«	18 «	24 «	27		«

Intradermo-réactions (DANIEL).

de	0 à	3 mois,	8,05 %	intradermos	positives
«	3 «	6 «	8,8		«
«	6 «	1 an,	22,5		«
«	1 an	2 ans,	41		«

Nous citons ces deux cas pour donner un exemple ; et les résultats obtenus par les différents auteurs qui ont pratiqué des cutis ou des intradermos sont loin d'être identiques.

L'étude de l'apparition des réactions tuberculi-
niques, faite à la crèche de l'hôpital Laennec à
propos de nouveaux-nés issus de mères tubercu-
leuses par L. BERNARD, R. DEBRÉ et P. JACQUET, a
révélé qu'elle était assez variable, se montrant 2 à
3 mois après la naissance ; et le temps qui a pour
jalons l'infection tuberculeuse et le moment où elle
se manifeste, est appelé par eux « *la période anté-
allergique* ». Pour ces auteurs, elle est d'autant
plus courte que l'infection tuberculeuse a été plus
massive.

Les réactions peuvent devenir négatives dans
certaines conditions : PREISICH et VON PIRQUET ont
observé les premiers que pendant la période d'in-
vasion de la rougeole la réaction diminue d'inten-

sité pour disparaître pendant l'éruption après laquelle elle redevient positive. Ce fait de « non réponse » de l'organisme à la tuberculine constitue ce que PIRQUET appelle « l'anergie », par opposition à « l'allergie » où les réactions tuberculiniques sont positives.

R. DEBRÉ et K. PAPP montrent que dans quelques cas de rubéole (3 sur 8), la réaction à la tuberculine devient négative ; ils étudient en détail le mode de disparition et d'apparition de la réaction pendant et après la rougeole ; ils pensent que l'intensité et la gravité de la rougeole joueraient un rôle essentiel dans la disparition de « l'allergie », et « l'anergie » chez certains sujets pourrait se prolonger plusieurs mois.

La rougeole ne serait pas la seule maladie « anergisante », si elle en est la principale. A côté d'elle, on voit la grippe épidémique (R. DEBRÉ, A. BLOOMFIELD et J. MATEER), la scarlatine, la coqueluche (NOBÉCOURT et FORGERON). L. BERNARD et BARON, puis GAVET et SÉZARY ont signalé depuis longtemps que les infections aiguës, graves ou intenses, diminuaient ou faisaient disparaître la sensibilité cutanée à la tuberculine : c'est ainsi que la pneumonie, les broncho-pneumonies, le rhumatisme articulaire aigu, la diphtérie, la fièvre typhoïde ont une action empêchante sur la réaction à la tuberculine. RICCIARDI a fait connaître en 1926 l'« anergie » consécutive à la vaccination antivariolique et à la varicelle.

NOBÉCOURT et PARAF, DEBRÉ et DAUTREBANDE signalent l'influence « anergisante » de l'accouchement, et FIESSINGER celle des affections graves du foie. DECRESSAC et JACQUELIN confirment les résul-

tats de COULAUD et prouvent qu'une « anergie » d'origine endocrinienne par hypo-ovarie peut aggraver une « anergie » post opératoire. Pour COULAUD, l'hyperthyroïdie serait responsable de la baisse de « l'état allergique ».

SALEUR et MOSINGER constatent que la peau, modifiée par des tubercules ou des gommes scrofulo-tuberculeuses, manifeste le changement subi en hyperréagissant à l'épreuve tuberculinique ; une peau modifiée par d'autres lésions (gommes syphilitiques) ou dermatoses (psoriasis) ne répond plus localement à la tuberculine. Ces observations sont à rapprocher de celles de TALON et J. VALTIS, de CARNOT, BIANCANI et AZERAD sur l'action de l'insolation prolongée et de l'irradiation par la lumière ultra-violette qui suppriment le pouvoir de la peau de réagir ; il en est de même de la radiothérapie (ABRAMOVITSCH).

VON PIRQUET avait remarqué que les cuti-réactions répétées chez le même sujet augmentaient parfois d'intensité et même devenaient positives alors que la première avait été négative ; il expliquait ce fait par la sensibilisation des tissus due à la tuberculine ; par contre, ROCCO JEMMA observe des cas où, chez les tuberculeux traités depuis quelque temps à la tuberculine, la réaction devient négative, ces cas pouvant être interprétés comme ayant acquis des qualités d'accoutumance. Il ne cache pas d'ailleurs ces « *variations de sensibilité incroyables* » chez les sujets qui reçoivent un traitement tuberculinique ; cette « *diversité extraordinaire* » de sensibilité à la tuberculine se voit non seulement chez différents sujets, mais aussi chez le même malade ; cette sensibilité varie suivant les saisons et il semblerait que pour lui les réactions

positives se montrassent plus fréquemment au printemps qu'en automne.

Il est un fait acquis que régulièrement la cuti-réaction se montre positive dans les tuberculoses localisées ganglionnaires ou ostéo-articulaires, et il semble que lorsque la tuberculose reste localisée, la réaction soit plus nette, plus intense, un certain antagonisme paraissant régner entre les tuberculoses localisées et les lésions viscérales ou médicales (OPPERT).

De même OPPERT observe que si, en général, on constate l'absence de toute réaction dans les cas de cachexie, il est très fréquent de voir des réactions intenses chez les enfants indemnes de tuberculose clinique.

MIOCHE et BOCQUET signalent après OPPERT l'« énergie » déterminée par une extension considérable des lésions tuberculeuses accompagnées de cachexie.

Enfin, citons sans nous y étendre, puisque nous en reparlerons, la différence d'intensité de ces réactions suivant la région de la surface cutanée où elles ont été pratiquées (HUC, FITTE et DE WILLIENCOURT).

CHAPITRE IV

Signification diagnostique et pronostique des intradermo-réactions tuberculiniques

(Étude clinique chez les jeunes enfants de un jour à deux ans)

« La mode existe en médecine... comme elle existe pour le costume et pour les habitudes mondaines ».

L. BROCO.

« La médecine change souvent d'idée fixe ».

POROT.

« Au-dessus de deux ans, la tuberculino-réaction n'est plus un moyen de diagnostic », écrivait VON PIRQUET.

Aussi, nous sommes-nous proposé dans ce chapitre d'étudier quelle est la valeur diagnostique de la tuberculino-réaction et sa valeur pronostique, chez les jeunes enfants de un jour à deux ans.

*
**

Pour commencer, quelques réflexions

Il est un fait commun, admis par tous les auteurs, et que nous contredirons pas, c'est la diminution

du pourcentage des réactions tuberculiques à mesure qu'on s'approche de la naissance. La spécificité clinique de la tuberculine admise semble devenir alors un argument sérieux en faveur de la non contamination tuberculeuse in utero ; on l'a dit (DANIEL). Cependant, s'il est vrai qu'un nourrisson ait plus de chances de se tuberculiser à mesure qu'il avance en âge, par les apports de bacilles venus du dehors, il n'est pas moins vrai que l'hérédité tuberculeuse ne constitue pas une rareté. D'où il ressort que la tuberculine se montre en défaut ; DEBRÉ a expliqué ce manque de réactions par un mot : « la période anté-allergique », les réactions se montrant plus précocement que l'infection est plus massive.

Quand l'organisme des jeunes enfants est infecté par le virus filtrant tuberculeux, faut-il voir aussi une relation étroite entre ce virus, incapable pour VAUDREMER de produire de la tuberculine, et cette même tuberculine ?

INTERPRÉTONS-NOUS MAL CES RÉACTIONS ?

Relèvent-elles d'un phénomène d'ordre général ?
Dans ce cas, on pourrait supposer qu'il faut un certain temps à l'organisme pour être imprégné par les toxines de l'infection « d'autant — comme le pensait COLM — que nous trouvons dans d'autres branches de la médecine de nombreux exemples témoignant de la lenteur des lésions humorales à s'établir. Les agglutinations tardives ne sont pas exceptionnelles dans la dothiéntérie, et pour la syphilis ne sommes-nous pas habitués à voir s'écouler plusieurs semaines entre le jour de la con-

tamination et le moment où une réaction de Wassermann se montre franchement positive » (Rapport de Tixier et Hutinel au Congrès de Rome, avril 1912).

COLM et PIRQUET expliquaient que cette rareté des réactions tuberculiniques ne tient pas tant aux lésions tuberculeuses qu'à l'inaptitude où est l'organisme des tout jeunes enfants à réagir.

Relèvent-elles d'un phénomène d'ordre local ?

On a fait un rapprochement entre le défaut de réactions des jeunes enfants et celui constaté chez les adultes, les montagnards en particulier, et en Algérie, l'Institut Pasteur a fait des recherches sur les cuti-réactions dans les territoires du Sud (FOLLEY, BAQUÉ et ALQUIER ... etc.)

On peut être en droit de penser qu'il n'est pas nécessaire d'expliquer cette similitude par une cause unique, celle de la non contamination par le bacille tuberculeux : la peau de l'enfant ne réagit pas pour des raisons à déterminer, celle des Arabes du Sud parce qu'ils sont au soleil, à demi-nus, leurs frères du Tell qui fréquentent les Européens sont vêtus ; et l'influence de l'altitude sur les réactions tuberculiniques pourrait être un jour démontrée.



Nous nous bornons à faire ces quelques remarques, nous réservant d'apporter ultérieurement, dans des chapitres que l'on devine, des précisions nécessaires. Nous avons cru indispensable de soulever dès maintenant *cette grande question de la spécificité de la tuberculine* puisque, en face d'un problème de cette portée, notre curiosité ne manque pas d'être en éveil.

Étude clinique

Pour ce qui est du moment d'apparition des réactions tuberculiniques, qui a été le point de départ de nos réflexions, nous avons observé de grandes variations, mais nous n'avons pas fait de statistique parce que les auteurs qui en ont dressé diffèrent assez dans leurs résultats et que sans doute nous aurions accentué le désaccord.

Cela tient, selon nous :

1° au nombre différent des sujets portés dans les statistiques ;

2° au milieu (enfants des crèches, hospitalisés...) ;

3° au pays ;

4° au mode de réaction employé ;

5° à l'individu autant qu'à la maladie.

Ces propositions se vérifieront dans le cours de notre thèse.



IL NE FAUT PAS chercher dans la comparaison des statistiques le critérium de la valeur diagnostique de la tuberculine, non seulement en étudiant les résultats cliniques comparés des différentes réactions tuberculiniques locales — et pour ne citer qu'un cas, Ch. MANTOUX publiait en 1907, ce tableau :

Ophthalmo-réaction

200 enfants sains

2 à 5 ans		4 %
6 « 10 «		9 %
11 « 16 «		10 %

Intradermo

300 enfants sains

2 à 4 ans	51 %
5 « 7 «	66 %
8 « 15 «	10 %

Cuti (PIRQUET).

693 enfants sains.

2 à 4 ans	13 %
5 « 6 «	17 %
7 « 10 «	35 %
11 « 14 «	55 %

mais aussi avec le même procédé pour les raisons indiquées précédemment.

CE QU'IL FAUT, c'est la juger par rapport à un autre mode d'investigation donnant des certitudes, et le seul, jusqu'à présent, *était l'autopsie* : or, maintenant, l'anatomie pathologique est à refaire en partie, nos connaissances sont à compléter (BEZANCON et DELARUE) et parce que nous n'aurons pas vu de granulations ou de cavernes à l'autopsie, il ne faudra pas en conclure que l'enfant est mort non tuberculeux : c'est d'ailleurs le cas d'un enfant de douze mois, mort à la salle Bouillaud en 1928 de méningite tuberculeuse clinique chez qui les méninges paraissaient parfaitement intactes et qui ne présentait aucune thrombose des sinus.

Ainsi, en matière de tuberculose, tout est à l'état de remaniement :

cliniquement, nos connaissances de la tuberculose des nourrissons sont déficientes;

nous n'apprécions pas à leur juste valeur des lésions qui peuvent être tuberculeuses.

Quoi qu'il en soit, avec notre savoir actuel, nous examinons les réactions tuberculiniques.

Nous avons d'abord été frappé, comme Rocco JEMMA, par « *la diversité extraordinaire de sensibilité à la tuberculine, non seulement d'individu à individu, mais encore chez le même malade* ».

Les séances d'intradermo-réactions faites régulièrement tous les mardis à la clinique médicale infantile montraient parfois toute une série d'intradermos négatives chez des individus qui réagissaient positivement d'habitude, ou inversement ; or, le même observateur pratiquait les réactions avec la même technique et la même dilution. Nous n'avons pas particulièrement remarqué d'influence saisonnière.

Les sujets insensibles une première fois à l'introduction de tuberculine par voie intradermique, qu'ils soient tuberculeux cliniquement ou non cliniquement parlant, réagissent en général à des injections ultérieures répétées une ou plusieurs fois.

Nous avons observé la disparition des réactions à la tuberculine chez les rougeoleux, pas toujours chez les coquelucheux et les vaccinés contre la variole.

Telles sont les remarques d'ensemble que nous faisons dès maintenant.

Les résultats que nous rapportons proviennent des observations de jeunes enfants de leur naissance jusqu'à l'âge de vingt-quatre mois, que nous avons suivis au moins un an, presque chaque jour, pour pouvoir confirmer ou infirmer un diagnostic

de tuberculose ; il va sans dire que les examens radiographiques ou radiologiques, que certaines réactions de laboratoire (Wassermann parfois à eux-mêmes, toujours à la mère), que la recherche des hématozoaires ont été pratiqués pour venir en aide au diagnostic parfois hésitant.

Nous soulignons que les petits consultants et que les nourrissons qui entrent à l'hôpital de Mustapha se recrutent parmi la classe pauvre, en majorité indigène, qui habite à Alger les quartiers de la Casba, de la Marine ou de Belcourt, où l'hygiène ne règne pas en souveraine ; c'est dire que beaucoup ont des antécédents tuberculeux.

■
* *

Nous avons recueilli 147 observations d'*ENFANTS DECEDES*, dont 75 étaient tuberculeux et 72 non tuberculeux, cliniquement parlant.

Sur les 75 tuberculeux, 52 réagissent à la tuberculine, 23 ne réagissent pas ; ainsi, 69,33 % des tuberculeux réagissent à la tuberculine.

Parmi les 72 non tuberculeux cliniquement, 36 eurent des réactions positives et 36 des réactions négatives : un enfant sur deux non atteints de tuberculose clinique réagissait à la tuberculine.

Malheureusement, nous n'avons pu réunir que *DOUZE AUTOPSIES* : beaucoup d'enfants sont morts chez eux ; ou bien, lorsque le décès survenait à l'hôpital, la mère s'opposait à toute nécropsie. Nous relevons :

I. — Quatre autopsies d'enfants cliniquement tuberculeux avec intradermo positive et lésions tuberculeuses : d'où *concordance dans les faits positifs de l'intradermo et de l'autopsie*. Parmi ces quatre observations s'en trouve une où une inocula-

tion de liquide céphalo-rachidien au cobaye l'a rendu tuberculeux : nous considérons ce fait comme une véritable autopsie.

II. — Cinq autopsies d'enfants non cliniquement tuberculeux avec intradermo négative, sans lésions tuberculeuses ; d'où *concordance dans les faits négatifs de l'intradermo et de l'autopsie*.

III. — Par contre, trois tuberculeux cliniquement avec intradermo négative et lésions tuberculeuses : d'où *discordance*.

Nous n'avons pas eu l'occasion d'observer des cas où l'intradermo est positive sans qu'on trouve de lésions tuberculeuses à l'autopsie.

Quant aux *NOURRISSONS ENCORE* en vie, nous avons observé ce qui suit :

INTRADERMO POSITIVE :

I. — 59 nourrissons tuberculeux dont 43 réagissent à la tuberculine. Ainsi, 72,98 % des tuberculeux ont des intradermos positives.

II. — 248 non cliniquement tuberculeux au moment de la réaction (238 intradermos positives et 10 intradermos légèrement positives).

9 de ces nourrissons sont devenus tuberculeux, 16 sont suspects de tuberculose.

Il reste donc : $248 - (9 + 16) = 223$ nourrissons cliniquement indemnes de tuberculose qui réagissent à la tuberculine.

INTRADERMO NÉGATIVE :

82 observations d'enfants non tuberculeux (4 d'entre eux deviennent tuberculeux et 2 sont suspects de tuberculose. Donc 76 enfants cliniquement indemnes de tuberculose avec intradermo négative.

Ainsi, $223 + 76 = 299$ enfants cliniquement indemnes de tuberculose, dont 74,58 % réagissent à la tuberculine.

STATISQUE GENERALE :

1° INTRADERMO POSITIVE

52+56 =	28 intradermos positives chez les décédés avec	75 tuberculeux
43	» » » vivants »	43 »
25	» » » » »	25 tuberculeux ou suspects
223	» » » » »	indemnes de tuberculose clinique.
379 intradermos positives et		143 tuberculeux

Donc, sur 100 sujets qui réagissent à la tuberculine, on en rencontre 37,46 qui sont tuberculeux.

A noter que parmi ces réactions tuberculiniques, 35 ont été positives après une ou plusieurs négatives, que 6 de ces enfants sont ou deviennent tuberculeux, ce qui ne change guère le pourcentage.

2° INTRADERMO NÉGATIVE

23 intradermos négatives chez les	décédés avec	23 tuberculeux.
36 » » »	vivants sans	tuberculeux.
16 » » »	» avec	16 tuberculeux.
82 » » »	» » 4+2 = 6	qui deviennent tuberculeux ou sont suspects.
157 intradermos négatives avec		45 tuberculeux ou suspects.

Donc sur 100 sujets qui ne réagissent pas à la tuberculine, nous rencontrons 29,28 tuberculeux.

Notre statistique porte donc sur $379 + 157 = 536$ observations dans lesquelles nous relevons 130 fois des antécédents de tuberculose, dont 89 dans le cas d'intradermo positive, et 41 dans le cas d'intradermo négative ; de sorte que 23,47 % des jeunes enfants qui réagissent à la tuberculine et 26,11 % des jeunes enfants qui ne réagissent pas ont des antécédents tuberculeux.

Notre conception sur la valeur diagnostique et pronostique de l'intradermo-réaction à la tuberculine

I

Valeur diagnostique

LES INTRADERMOS NEGATIVES ONT-ELLES UNE VALEUR ?

Indépendamment de la période anté-allergique décrite par DEBRÉ et de toutes les causes « anergisantes » connues dans lesquelles les réactions tuberculiniques sont constamment négatives, nous avons donc eu l'occasion d'observer dans 30 % des cas, des petits tuberculeux dont l'état général était bon, et qui néanmoins ne répondaient pas aux intradermos à la tuberculine.

Il est permis de se demander s'il existe de nouvelles causes d' « anergie » qui légitiment ce défaut de réactions des organismes tuberculeux vis-à-vis de la tuberculine, et quand s'arrêtera la liste déjà longue des influences « anergisantes » physiologiques ou pathologiques.

On peut nous objecter que nous aurions dû répéter les réactions tuberculiniques : c'est ce que nous avons fait dans de nombreux cas. Très souvent, les cutis ou les intradermos pratiquées systématiquement tous les mardis dans le service de notre maître, monsieur le professeur GILLOT, devinrent positives pour passer à des phases d'apparition ou de disparition successives. Par contre, chez cinq tuberculeux, pendant plusieurs semaines, les intrader-

mos, comme les cutis, se montrèrent négatives, faits semblables à celui de L. BERNARD et R. DEBRÉ qui rapportent le cas d'une enfant contaminée par sa mère, chez qui la cuti-réaction fut quinze fois négative, et qui mourut à cinq mois d'accidents tuberculeux suraigus. NOBEL rapporte en avril 1929 l'observation d'une enfant de huit ans, issue d'une famille de tuberculeux et présentant avec des signes évidents d'un complexe primaire tuberculeux une absence totale de réactions à la tuberculine.

En mars dernier, le personnel médical de la salle Bouillaud, à l'hôpital de Mustapha d'Alger, voulut bien se prêter à l'introduction intradermique de tuberculine ; toutes les réactions se montrèrent négatives, y comprise la mienne, tandis que de nombreux enfants répondaient positivement soit à la cuti, soit à l'intradermo, pratiquées avec la même technique, avec la même dilution ; cependant, notre long séjour dans les hôpitaux nous a fatalement mis au contact des tuberculeux et nous possédons certainement au moins un bacille tuberculeux dans notre organisme ; nous n'expliquons pas cette « anergie », l'état général de nous tous étant remarquablement excellent.

Nous voulons souligner dès à présent que *DANS LA PRATIQUE COURANTE, il n'est pas commode de soumettre un enfant à des injections ou à des scarifications répétées de tuberculine jusqu'à positivité des réactions*, et de plus nous sommes en droit de nous demander, comme le prouvent certains expérimentateurs dont nous citerons les travaux dans un prochain chapitre, *si nous ne sensibilisons pas de cette façon un organisme à la tuberculine* ; l'existence des cuti-réactions secondaires semble nous donner raison.

Nous savons d'autre part que les états extrêmes de dénutrition de la tuberculose sont difficiles à différencier de ceux créés par d'autres causes, et là encore la cuti ou l'intradermo est d'habitude négative, tandis que l'examen radiologique ne donne pas de résultats appréciables.

Tous ces faits nous autorisent donc à formuler :
LA NEGATIVITE D'UNE REACTION TUBERCULINIQUE N'INFIRME PAS L'EXISTENCE D'UNE TUBERCULOSE LATENTE OU EVOLUTIVE.

*
**

LES INTRADERMOS POSITIVES REVELENT-ELLES UN ETAT DE TUBERCULOSE ?

POUR MARFAN, « *une cuti-réaction positive signifie que le sujet porte en lui des bacilles tuberculeux vivants; mais elle ne signifie nullement qu'il présente une tuberculose en évolution* », sauf chez les enfants au-dessous d'un an.

DEBRÉ et JOANNON vont jusqu'à décrire une forme floride de tuberculose ne se traduisant par aucun autre signe que la positivité des réactions tuberculiniques chez des enfants de moins d'un an se maintenant en parfaite santé apparente, ne voulant pas s'en tenir aux formes larvées où l'on constate un signe de tuberculose, qu'il soit clinique ou radiologique, accompagnant la réaction tuberculinique.

ROCCO JEMMA, qui résume la question au Congrès de la tuberculose à Rome en 1928, dit que : « *en présence d'une réaction positive à la tuberculine, mais en l'absence de phénomènes cliniques, nous ne sommes pas à même de répondre d'une façon certaine à la question fondamentale qui se pose, à*

savoir si le foyer tuberculeux est actif ou silencieux ».

OPPERT formulait déjà en 1908 que *« la présence d'une cuti-réaction au cours d'une maladie aiguë ou chronique autre que la tuberculose n'autorise nullement à conclure au caractère tuberculeux de la maladie chez le sujet éprouvé. »*

En octobre 1929, PANAITESCO et NASTA ont noté que dans le milieu sur lequel portait leur enquête (soldats de l'hôpital militaire de Bucarest), 45,2 % de tuberculeux confirmés, malgré leur bon état général et tout en ne rentrant pas dans une des catégories de malades communément considérés comme « anergiques », ne réagissent pas à la tuberculine. Cette « anergie » se manifeste chez 25 % après intradermo au 1/10000 et chez 7,5 % après intradermo au 1/1000.

BERG rapporte que tous les malades chez qui les réactions à la tuberculine ont été négatives sont restés indemnes de tuberculose; mais ceux chez qui l'injection avait provoqué une hyperthermie réactionnelle ont été par la suite reconnus tuberculeux dans la proportion de 12,2 %, chiffre néanmoins trop bas pour qu'on en puisse tenir compte dans le diagnostic et disons-le en passant, dans le pronostic de la tuberculose.

Nos observations nous apprennent que sur 100 nourrissons qui réagissent à la tuberculine par voie intradermique, 37 sont cliniquement tuberculeux; c'est un chiffre bien bas pour nous permettre d'affirmer un diagnostic de tuberculose sur cette seule réaction; d'autant plus que, voulant vérifier l'affirmation de MARFAN inscrite au début de ce chapitre, nous avons trouvé que chez des nourrissons de un jour à six mois présentant une intra-

dermo positive, 30 étaient tuberculeux — dont 13 sont morts — et 57 non tuberculeux cliniquement parlant, vivaient encore 4 à 5 ans après, sans que jamais chez eux la tuberculose ait été décelée.

Sans doute on pourra nous répondre que l'infection tuberculeuse a existé, avec des signes inhabituels ou peu connus et que l'organisme a subi victorieusement ses assauts; c'est possible; mais à notre avis, c'est se risquer beaucoup que de porter un diagnostic de tuberculose sur le seul fait d'une intradermo à la tuberculine positive.

D'ailleurs, MARFAN, qui garde toute sa confiance aux réactions tuberculiniques, a constaté une réaction positive chez deux enfants sans que l'autopsie ait pu révéler la moindre trace de tuberculose; DANIEL, HUGO NOTTMANN, BAUER, ENGEL, Bernheim KARRER ont fait les mêmes remarques (in thèse DANIEL).

Cette forte proportion d'intradermos positives chez les très jeunes nourrissons est-elle due, comme le prétend TAILLENS, à un *traumatisme complexe*, ou bien, selon l'avis de DEBRÉ, de LAMY et COMBY à une grande sensibilité de cette réaction *qui décèle l'invasion tuberculeuse*? Nous avons remarqué comme ces auteurs que souvent des intradermos étaient positives alors que les cutis faites simultanément étaient négatives. *NOUS CONCLUONS SIMPLEMENT A UNE PLUS GRANDE SENSIBILITE DE L'INTRADERMO-REACTION.*

Peut-être sommes-nous autorisés à admettre que certains organismes, sans qu'ils soient pour cela tuberculeux, sont sensibles à l'introduction dans la peau d'un poison tel que la tuberculine ? Bernheim KARRER parlait déjà d'*hypersensibilité a-spécifique*

de la peau, et DANIEL ne prétendait-il pas que les hérédo-syphilitiques réagissent positivement ?

*
* *

AU POINT DE VUE PRATIQUE, nous ne sommes donc pas plus avancés si nous avons une intradermo négative, puisque l'enfant peut être atteint de tuberculose, ou au contraire si l'intradermo est positive, celle-ci n'étant pas capable de déceler aux yeux du clinicien une tuberculose latente ou en activité, ni au cours d'une maladie d'affirmer si celle-ci est d'origine tuberculeuse; nous pensons que l'intradermo est une réaction très sensible, mais *dont l'intérêt diagnostique est restreint.*

II

Valeur pronostique

On a voulu tirer un horoscope des réactions tuberculiques et certains auteurs ont recherché les renseignements pronostiques que les réactions négatives et que les réactions positives plus ou moins fortes, apparaissant plus ou moins précocement, pouvaient nous donner chez les sujets tuberculeux.

JOUSSET écrivait: « *La cuti-réaction va toujours de pair avec la résistance de l'organisme. Elle est, en un mot, le baromètre de la tuberculose. Plus elle est forte, et plus on doit espérer* ».

Par contre, une réaction négative est de très mauvais aloi pour de nombreux auteurs.

Il ne nous apparaît pas — AUBERTIN le pensait déjà — que cette conception soit à retenir: nos observations nous montrent les variations

infinies des intradermos à la tuberculine, mais ne nous permettent pas de les expliquer par des phases de résistance ou de déficience de l'organisme dans sa lutte contre la tuberculose ; nous remarquons que les intradermos sont aussi souvent positives que négatives à l'approche de la mort, que des intradermos positives qui pour certains auteurs dénotent une tuberculose évolutive si elles se montrent chez des nourrissons au-dessous d'un an, n'ont pas empêché ceux-ci d'arriver, sans le moindre signe de tuberculose, jusqu'à l'âge de 4 et 5 ans et même de 8 ans.

Et comme ROCCO JEMMA nous pensons qu' *« il ne faut pas demander à ces réactions positives plus qu'elles ne peuvent donner, en dissertant, comme le font certains auteurs, sur la dimension des papules et sur la sensibilité obtenue en répétant plus tard la réaction »*, et nous ajouterons que le moment d'apparition de la réaction après la piqure ne peut constituer un élément de pronostic.

Nous avons vu enfin que DEBRÉ, PARAF et DAUTREBANDE, décrivant leur « période anté-allergique », veulent faire dépendre l'apparition plus ou moins précoce des réactions tuberculiniques de l'infection plus ou moins massive par le germe tuberculeux: nous avons répondu à cela en nous servant des observations des nourrissons jusqu'à l'âge de six mois dont nous avons déjà parlé. Nous reviendrons d'ailleurs sur ce point.

*IL N'Y A DONC PAS A NOTRE AVIS DE RAP-
PROCHEMENT POSSIBLE ENTRE L'IMMUNITE
TUBERCULEUSE ET LES REACTIONS A LA
TUBERCULINE; ET CELLES-CI NE NOUS PER-
METTENT PAS DE PORTER UN PRONOSTIC.*

C'est l'opinion de CALMETTE, qui écrit dans son livre « L'infection bacillaire et la tuberculose chez l'homme et chez les animaux » :

« Sans doute, certaines maladies infectieuses intercurrentes peuvent favoriser chez l'homme le réveil et l'extension de lésions tuberculeuses plus ou moins torpides. Mais l'action inhibitrice qu'elles exercent sur la sensibilité tégumentaire à la tuberculine et leur action aggravante sur les foyers ne procèdent pas d'un mécanisme commun. Par ailleurs, dans maintes circonstances, l'extinction de la sensibilité tuberculinique ne s'accompagne d'aucun amoindrissement de la résistance aux surinfections et, réciproquement, nombre de facteurs biologiques, chimiques ou physiques, modifient le développement de la tuberculose, la ralentissent ou l'accélèrent, l'étendent ou la circonscrivent, sans intervenir en quoi que ce soit sur l'hyper-sensibilité locale ou générale ».

C'est pourquoi nous pensons que les méthodes de prophylaxie et d'hygiène basées sur la pratique des réactions tuberculiniques sont illusoires.

CHAPITRE V

Mécanisme des réactions tuberculiniques locales

*« Non, la vérité n'est pas
complète; elle est ceci et autre
chose. Elle ne finit jamais. »*

Claude BERNARD.

Les réflexions exposées au début de notre chapitre clinique nous ont amené à nous demander par quel mécanisme se produisaient les réactions tuberculiniques locales. Relèvent-elles d'un phénomène d'ordre général et humoral, ou bien local et cutané?

Nous allons, dans ce chapitre, examiner les travaux parus sur la question..

I

Koch venait de découvrir sa tuberculine (1891) et décrivait le phénomène qui devait porter son nom en étudiant le mode de réinfection des cobayes déjà tuberculisés : ceux-ci, à l'inverse des cobayes sains, ne font pas un chancre d'inoculation ni d'adénopathie, mais le point de réinjection des bacilles tuberculeux est le siège d'une escharre qui s'élimine bientôt et guérit ; d'autre part, sa tu-

berculine introduite par voie sous-cutanée donnait des phénomènes généraux et focaux. KOCH assimilait les réactions tuberculiniques au phénomène qu'il avait observé après la seconde introduction de bacilles et pensait que l'*addition* minime de bacilles ou de tuberculine entraînait ces désordres.

RICHEL montra en 1902 que les chiens auxquels il avait injecté des extraits éthérés glycerinés de tentacules d'actinies mouraient rapidement après une deuxième injection infiniment moindre ; il attribuait ce fait à la sensibilisation du chien par la première injection et découvrait ainsi l'*anaphylaxie*. Les expériences faites par S. ARLOING et J. COURMONT, puis par P. COURMONT, portant sur la réinjection de sérum humain à l'animal ou de sérum animal à l'homme par ARTHUS, VON PIRQUET et SCHICK montrent la réalité de cette notion nouvelle.

Et certains auteurs, jusqu'à GOUGEROT, ont cru que la réaction tuberculinique était d'ordre anaphylactique, car on peut, en injectant de grosses doses de tuberculine il est vrai, sensibiliser les animaux contre elle ; mais BRUYANT a démontré que l'injection intracérébrale de tuberculine donnait la mort aussi bien aux cobayes tuberculeux qu'aux cobayes sains et qu'il ne peut s'agir d'*anaphylaxie*.

FRIEDBERGER attribuait les réactions tuberculiniques tant locales que générales à la décomposition de la tuberculine par le complément du sérum normal en présence d'anticorps : la décomposition se faisant brusquement, entraînerait la formation d'un poison nouveau, l'*anaphylatoxine*, producteur de ces réactions.

Or, cette « *anaphylatoxogénèse* » résulte simplement d'un changement dans l'état physique du sérum normal comme l'ont montré JAMES, W JOBLING et WILLIAM PETERSEN, puisque cette anaphylactogénèse peut être reproduite en traitant du sérum frais de cobaye par du kaolin ou du sulfate de baryum, par de la gélose ou de la peptone pure ; elle n'est donc pas produite par une toxine (WASSERMANN et KEYSER ; RITZ et SACHS † ; BAUER ; DAER et PICK^e ; MUTERMILCH ; BESREDKA, STROBEL et JUPILLE).

VON PIRQUET, étudiant la maladie du sérum et publiant des travaux sur la tuberculine et la vaccine, pensait que tout antigène pénétrant dans l'organisme y détermine deux anticorps différents : l'*antitoxine* qui apparaît tôt et qui se combine avec la toxine et la neutralise ; l'*ergine* qui apparaît tardivement mais qui persiste longtemps ; elle se fixe sur un groupe moléculaire, l'*allergine*, pour former un poison, l'*apotoxine*.

Ainsi, si on réinjecte de la tuberculine peu de temps après la première injection, l'antitoxine sature la toxine, alors que l'ergine n'est pas encore formée ; mais si la seconde injection est assez éloignée de la première, l'apotoxine s'étant formée crée les phénomènes toxiques.

WASSERMANN et BRUCK supposaient que les foyers tuberculeux fabriquaient une *anti-tuberculine* qui serait capable de fixer la toxine ; ces deux substances se rencontreraient dans le sang, et de leur combinaison ou de leur neutralisation résulteraient les phénomènes généraux et les réactions de foyer.

Nous ferons remarquer que d'après de très nombreux travaux, en particulier ceux de BOEZ, WOLF et MUSHAM, *on ne peut établir de corrélation étroite*

te entre l'apparition des anticorps dans le sérum d'un sujet et son aptitude à réagir à la tuberculine, comme pensaient WASSERMANN et BRUCK avec ARMAND-DELILLE.

Ainsi, les lupiques (CAPELLI), les porteurs de tuberculoses chirurgicales et les anciens tuberculeux guéris (CAULFIELD et BLATTY), ont des réactions fortes sans qu'on trouve dans leur sang des anticorps ; d'autre part, les nourrissons chez qui on décèle des anticorps transmis par leur mère et les animaux artificiellement infectés qui possèdent des anticorps ne réagissent pas à la tuberculine (SLATINEANU, DANIELOPOLU, BESREDKA, MAKOUNINE). KESAWA PAI affirme en 1923 qu'il n'existe aucun rapport entre la présence et l'intensité de la cuti-réaction tuberculinique et la teneur en anticorps du sérum des tuberculeux

Des expériences ont été faites pour rechercher l'influence des sérums des tuberculeux sur la tuberculine ; qu'il nous suffise de citer quelques noms : J. HEKMANN ; JADASSOHN ; FRITSCH et SILBERSTEIN ; ROMER, PICKERT et LOWENSTEIN ; FISCHER ; SALOMON et VALTIS ; DE POTTER ; LASAR DUNERER et ARTHUR HOROWITZ ; WOLFF ; WEISS ; CAFARENA et MORANDO. Les résultats obtenus sont des plus contradictoires : pour les uns, le sérum augmente la réaction tuberculinique ; pour les autres, il la diminue ou ne la modifie ni dans un sens ni dans un autre. Pour LASAR DUNERER et ARTHUR HOROWITZ, l'action neutralisante des sérums, liquides de transudat et d'exudat est due, non pas à la présence d'albumine mais à leur constitution colloïdale : en effet, n'importe quelle substance colloïde (fer) est à même d'empêcher l'action de la tuberculine et cette action est de même ordre que

celle exercée par le charbon animal. Les anticorps ne doivent plus être considérés que comme un *témoin* de l'infection tuberculeuse et non pas comme un élément de défense (CALMETTE).

La tuberculine, pour M. NICOLLE, se décomposerait sous l'influence de la lysine qui existe dans le sérum des tuberculeux : la substance mise en liberté déterminerait les accidents locaux et généraux ; CALMETTE et MARFAN se rallient à ce mécanisme. Mais pas plus que celle de VON PIRQUET, cette théorie ne nous semble fondée.

En 1923, FAVERO pense que l'action directe, indirecte ou catalytique de la tuberculine reste à démontrer ; il est porté à croire que la *réaction à la tuberculine traduit une rupture d'équilibre biologique entre l'organisme et l'infection*, comme une poussée, comme une espèce de phase négative provoquée par l'introduction de la tuberculine se résolvant rapidement, dans la majorité des cas, par une réaction salutaire de défense de la part de l'organisme.

D'autres expérimentateurs attribuent au *système nerveux végétatif* une part prépondérante dans la réaction. Pour OHLEN, la peau modifiée par l'infection réagit d'une façon réflexe par une inflammation à l'injection de tuberculine. C'est aussi l'opinion de GUTH. Plus récemment TÆNISSEN et FRIEDREICH admettent l'influence directe de la tuberculine sur les centres thermiques dont les cellules ont été sans doute rendues « allergiques ».

LESBOUYRIES (1924), considère la réaction tuberculinique comme un *choc colloïdo-classique* : chez le chien tuberculeux qui a reçu un centimètre cube

de tuberculine, le sang, au moment de l'hyperthermie, ne se coagule qu'en cinq minutes alors qu'il s'était coagulé en moins d'une minute avant l'injection. Dans un cas où il semblait y avoir eu défaillance de la tuberculine, LESBOUYRIES a eu l'idée d'associer à ce produit de l'azotate de pilocarpine, substance vagotonique. Le choc s'est alors produit : la température est montée à 41° 2, le sang ne se coagulait plus qu'en 14 minutes. *Il semble donc que les réactions humorales des périodes de crise sont sous la dépendance de l'état du système nerveux organique, le plus souvent d'une hypervagotonie provoquée par l'infection bacillaire.*

DUJARRIC DE LA RIVIÈRE publie en 1928 un livre sur le « *MECANISME DES CUTI-REACTIONS* ». Il parle lui aussi d'équilibre biologique constamment instable, toujours menacé par les phénomènes pathologiques. Dans les cuti-réactions, on assisterait à des phénomènes de floculation entre la toxine inoculée et l'antitoxine qui existe dans l'organisme ; celle-ci, d'après les conceptions de LUMIÈRE sur l'anaphylaxie, irrite les terminaisons nerveuses endo-vasculaires et déclanche la réaction par voie réflexe.

Mais la peau joue un rôle puisque, modifiée par les rayons ultra-violets, elle réagit moins ou pas du tout. Les recherches récentes de WORINGER et SALA démontrent que les différents territoires cutanés sont plus ou moins sensibles à la tuberculine : les réactions les plus faibles se rencontrent sur la face, la paume des mains et la plante des pieds ; les plus fortes au niveau du tronc ; c'est ce qu'ont observé HUC, FITTE, DE WILLIENCOURT et LEROY que nous avons déjà cités.

Il faut aussi réserver un rôle au système nerveux, ajoute DUJARRIC DE LA RIVIÈRE : les poisons du système nerveux médullaire, comme la strychnine, ne modifient guère la réaction, tandis que les poisons des nerfs moteurs comme le curare et la spartéine la rendent en général moins forte et que la nicotine, poison du sympathique, a des effets véritablement anarchiques. Ces poisons n'ont d'ailleurs aucune influence in vitro sur le mélange toxine-antitoxine. Néanmoins, *il semble que le sympathique joue en ces matières le rôle d'un catalyseur.*

BOUVEYRON avait noté en 1921 l'augmentation considérable des réactions tuberculiques par l'addition d'adrénaline et l'action antagoniste de la quinine.

BLING et ELLERMANN voient des réactions plus fortes avec un mélange de tuberculine et de certains phosphatides.

Nous devons citer, pour être complet, les travaux allemands et américains dont nous parlerons dans un prochain chapitre, qui assimilent la sensibilité tuberculinique d'un organisme tuberculeux à la sensibilité protéinique. Il s'agirait pour ces auteurs d'un *choc provoqué par la floculation des albumines des tuberculeux par des substances non spécifiques.*

Nous verrons aussi qu'il est possible d'obtenir ces réactions même chez les organismes non tuberculeux, malades ou sains.

II

COMMENT EXPLIQUE-T-ON LA DISPARITION DE CES REACTIONS TUBERCULIQUES ?

VON PIRQUET pensait que sous l'influence de l'infection morbilleuse, les « ergines » seraient absor-

bées ; c'est une hypothèse toute gratuite. Nous faisons la même remarque pour la théorie que soutient MARFAN pour qui il n'y aurait pas assez de lysine circulante dans l'organisme.

OPPERT expliquait que les cachectiques, dont l'organisme est saturé de poison, ne répondaient pas pour cette raison à la tuberculine.

FIESSINGER incrimine une certaine déficience du foie qui se manifeste en général au cours des maladies infectieuses, surtout la rougeole, pendant lesquelles les réactions tuberculiniques sont absentes.

COULAUD et CORDIER ont montré les rapports existant entre le corps thyroïde et l'allergie : un état d'hyperthyroïdie entraînerait la disparition des réactions tuberculiniques ; d'autres notent une hypersympathicotomie exagérée ; d'autres enfin rendent responsables un certain état d'hyper-ovarie, qui cependant ne peut pas être invoquée dans les cas de ménopause ou chez les ovariectomisées et à plus forte raison chez l'homme.

*
**

En somme, de toutes ces publications, il résulte que le mécanisme des réactions tuberculiniques est encore obscur ; *et peut-être, comme le pense AUBERTIN, ne faut-il pas rattacher étroitement l'existence de ces réactions à l'infection tuberculeuse ?*

CHAPITRE VI

Spécificité des réactions tuberculiniques

« Ce que nous considérions hier comme une vérité intangible nous apparaît aujourd'hui comme une erreur possible, à laquelle il nous faudra demain substituer une idée plus vraisemblable. »

Emile SERGENT.

Dans ce chapitre, nous nous proposons de passer en revue les travaux expérimentaux ou de simple observation qui ont été faits sur la tuberculine, surtout ceux qui traitent des rapports existants entre l'infection tuberculeuse et les réactions tuberculiniques.

Nous envisagerons trois points, à savoir :

- 1° S'il est nécessaire d'être tuberculeux pour répondre aux injections de tuberculine ;
- 2° Si tous les tuberculeux réagissent aux injections de tuberculine ;
- 3° Si la tuberculine est la seule substance apte à faire réagir les tuberculeux.

I

**Est-il nécessaire d'être tuberculeux
pour réagir à la tuberculine**

Depuis Robert KOCH, on sait que la tuberculine est peu toxique pour les non tuberculeux — ce qui tiendrait pour OPPERT à ce que cette absence de toxicité primaire dépend sans doute de la destruction au bain-marie de poisons thermolabiles, la toxicité primaire des autres tuberculines préparées à froid confirmant cette hypothèse — alors qu'elle constitue un poison violent pour les sujets infectés par le bacille acido-résistant.

Les expériences faites sur les animaux auxquels certains auteurs (RUPPEL et JOSEPH, DEBRÉ, PARAF et DAUTREBANDE) ont injecté des *bacilles vivants* prouvent qu'après un temps plus ou moins long, selon leur abondance (ROMER), et l'espèce animale choisie pour l'expérimentation (NOCARD, ROSSIGNOL, et VALÉE), ces animaux répondent à la tuberculine par des phénomènes généraux, focaux ou locaux quand celle-ci a été introduite par voie sous-cutanée, pour les deux premiers cas, dans le derme pour le dernier.

Chez l'homme, il en est de même : SELTER essayant de vacciner neuf enfants avec des bacilles virulents obtient chez eux des réactions tuberculiniques positives ; et MARFAN prétend à l'heure actuelle qu'un *sujet porte en lui au moins un bacille tuberculeux vivant lorsque la réaction tuberculinique est positive.*

Mais BORREL, PETROFF, CRAWFORD, puis KAISER notent après bien d'autres (SATA, WOLFF-EISSNER, KROMPECHER, BOQUET et NÈGRE, B. LANGE, FREUND,

JOCHIMSEN) l'apparition de la sensibilité à la tuberculine chez les animaux préparés avec des *bacilles morts*.

Pour BOISSEVAIN et SCHAEFER, l'hypersensibilité tuberculinique relèverait avant tout des *protéines intactes* des bacilles acido-résistants : ils avaient expérimenté avec des bacilles bouillis qui perdent leur acido-résistance et n'avaient pas obtenu la réaction tuberculinique ; c'est l'opinion qu'émettaient en 1926 BOQUET et NÈGRE pour qui : « *préparantes et déchainantes à la fois, les protéines bacillaires présentent l'antigène fondamental du bacille tuberculeux.* »

La vaccination anti-tuberculeuse par le B.C.G. (cultures vieilles sur milieux biliés de bacilles tuberculeux de CALMETTE et GUÉRIN) a suscité tout récemment de nombreux travaux, tant chez les animaux de laboratoire (NASTA et CATZAP, NÉLIS, VALTIS et SAENZ) que chez les nourrissons (L. BERNARD, LELONG, WEILL-HALLÉ et TURPIN, DEBRÉ et COFFINO) chez les enfants de tous âges (PARISOT et SALEUR), les adultes (HEIMBECK et SCHEEL) et les vieillards (TROISIER, DEVELAY, WEISS-ROUDINESCO).

L. BERNARD, DEBRÉ et LELONG, dans leur communication du 23 octobre 1928 à l'Académie de Médecine, disent que la sensibilité tuberculinique apparaît trois à cinq mois en moyenne, parfois un mois et demi (comme PARISOT et SALEUR), ou même douze mois après ingestion de B.C.G. ; mais il faut employer de grosses doses de tuberculine (1/10, 1/2, 1 milligramme), et les réactions tuberculiniques post-vaccinales sont pour la plupart très discrètes, tantôt nodulaires, tantôt linéaires et affectent l'aspect de légères infiltrations rosées

ne mesurant pas plus de deux à trois millimètres de largeur ; rarement on peut observer des modifications qui ressemblent aux réactions tuberculiniques naturelles ; dans ces cas, PARISOT et SALEUR pensent que ces enfants sont porteurs dans leur organisme, par exemple dans leurs ganglions, de lésions importantes à tendance caséuse au moins partielles, avirulentes.

DEBRÉ et COFFINO étudient les réactions tuberculiniques chez 141 enfants non vaccinés qui servent de témoins, dont les intradermo-réactions se sont montrées négatives, et chez 132 enfants vaccinés qui répondent positivement dans 88, 6 % des cas. COFFINO rapporte dans sa thèse qu'en ne tenant compte que des enfants âgés de moins d'un an, 3, 3 % des nourrissons vaccinés ne répondent pas à la tuberculine.

Or, l' « Institut Pasteur » prévient le public — ce contre quoi CLÉMENT s'élève — que « *les enfants vaccinés par le B.C.G. présentent une susceptibilité inconstante à la tuberculine. La cuti-réaction positive ou négative n'a chez eux aucune signification.* »

WEILL-HALLÉ et TURPIN dressent deux statistiques que nous reproduisons :

En milieu indemne de tuberculose,

549 nourrissons ayant reçu le BCG :

3 mois		2, 5 %	réagissent
6 —		4, 1 %	—
9 —		5, 8 %	—
12 —		7, 6 %	—
15 —		7, 4 %	—
18 —		12, 9 %	—
21 —		20	—
24 —		28	—

En milieu tuberculeux,

395 nourrissons ayant reçu le BCG.

3 mois		11,1 %	réagissent
6 —		16,6	—
9 —		25,9	—
12 —		26,6	—
15 —		44,4	—
18 —		50	—
24 —		60	—

On voit ici que la proportion augmente avec l'âge ; cela vient de ce que, comme l'explique CALMETTE, ces nourrissons ont été infectés secondairement par la bacille tuberculeux. Pour lui, la *lésion folliculaire* dont le bacille tuberculeux est la cause, constitue la raison pour laquelle la réaction tuberculinique apparaît. Le B. C. G. ne donnerait pas la lésion folliculaire, sauf s'il est absorbé à doses massives ; s'il en donne — s'il y a donc une réaction positive — ces lésions guérissent spontanément. DEBRÉ et COFFINO font de la disparition de la réaction chez les vaccinés au B. C. G. le critère de la guérison anotomique des lésions causées par lui.

Cette disparition se produit chez les enfants vaccinés après deux ans ; dans le cours de l'imprégnation par le B. C. G., on a pu observer (VALTIS et SAENZ chez les cobayes, BUSCHMANN chez les enfants) des phénomènes d'hypersensibilité à la tuberculine alternant avec des phases de réactions négatives.

Pour BURNET et MANTOUX, la sensibilité tuberculine n'apparaît que consécutivement à la formation des follicules tuberculeux : en effet, le nodule d'infection qui se dessine le troisième jour après

l'inoculation intradermique de bacilles de KOCH précède de huit à vingt jours le début de la sensibilité générale à la tuberculine.

DEBRÉ, PARAF et DAUTREBANDE pensaient établir une relation entre l'apparition de la lésion locale et de l'hypersensibilité à la tuberculine, qui, selon eux, se montrent en même temps ; ce n'était pas l'opinion de MARMOREK pour qui la réaction apparaît trois à cinq heures après inoculation sous-cutanée de bacilles de KOCH, ni celle de BAIL qui, inoculant des extraits d'organes tuberculeux dans le péritoine des cobayes sains, arrive au même résultat ; or, ni dans un cas, ni dans l'autre, les lésions n'ont eu le temps de se former ; il y a eu tout au plus une généralisation lymphatique de l'infection. (KRAUSE et WILLIS, CALMETTE et GRYZEZ).

IL N'EST DONC PAS BESOIN, pour voir apparaître la réaction tuberculinique, *QU'IL Y AIT DES LÉSIONS CARACTÉRISTIQUES* — lésions du moins jugées telles jusqu'ici — *DE LA TUBERCULOSE*, opinion qu'admettent CALMETTE et COURMONT se rangeant à l'avis de BOQUET et NÈGRE qui écrivent : « *la lésion nodulaire d'infection n'est pas la condition nécessaire des différentes formes de l'hypersensibilité tuberculinique.* »

ARLOING et DUFOURT, BOQUET, NÈGRE et VALTIS, après PARAF, inoculent au cobayes sains du *virus filtrant tuberculeux* ; lorsque ceux-ci sont atteints de lésions nodulaires ou présentent un état cachectique avec présence de bacilles de KOCH dans les ganglions, (le virus étant capable, comme l'a montré SENZ, de se transformer en bacilles acidorésistants) ils se comportent vis-à-vis de la tuber-

culine comme les cobayes inoculés avec un produit non filtré.

Lorsque l'inoculation de virus filtrant n'entraîne aucune modification dans l'état du cobaye, on voit néanmoins s'éveiller la réaction tuberculinique, bien que l'autopsie pratiquée en pleine santé au bout de plusieurs semaines ne décèle ni lésions anotomiques, ni présence de bacilles tuberculeux dans les parenchymes. La réaction apparaît vingt-quatre jours environ après l'inoculation ; son intensité croit pendant une semaine pour disparaître au bout de quarante-cinq jours ; *mais il faut employer de fortes doses de tuberculine.*

ROSSI dit qu'il a parfois constaté la présence de virus filtrant chez les bovins qui réagissent à la tuberculine.

Avec des bacilles para-tuberculeux, COURMONT, BOQUET et NÈGRE réussissent à faire apparaître les réactions tuberculiniques ; mais ni BORREL, ni notre maître le professeur PINOY, n'y sont arrivés.

CRAWFORD remarque en 1926 que les réagissants bovins à la tuberculine se rencontrent souvent dans les troupeaux où la tuberculose n'a jamais existé ; les bacilles trouvés dans les lésions cutanées ne se développent pas dans les milieux qui se prêtent à la culture du bacille tuberculeux et de ce point de vue ils sont comparables aux bacilles acido-résistants de l'entérite chronique hypertrophiante bovine et de la lèpre ; la réaction à la tuberculine humaine est le plus souvent atypique, elle donne l'impression d'une réaction de groupe plutôt que d'une réaction spécifique.

CRAWFORD émet l'idée que *les lésions cutanées des réagissants sont peut-être dues à des acido-résistants saprophytes* ; ceux-ci sont capables de sensibiliser l'organisme (CALMETTE).

Pour vérifier sa manière de voir, CRAWFORD a inoculé des cobayes avec divers acido-résistants et il a recherché si et comment ils étaient sensibilisés à la tuberculine.

En résumé : pas de réaction générale, sensibilisation cutanée plus fréquente et plus marquée, en général, à la tuberculine mammifère qu'à la tuberculine aviaire, variations individuelles dans une même série ; dans l'ensemble, réactions atypiques.

Jusqu'à présent donc, la *présence* d'un bacille tuberculeux vivant ou mort, ou atténué, ou paratuberculeux, ou le virus filtrant, sans pour cela qu'il y ait de lésions consécutives semble être la cause des réactions tuberculiniques.

Notons cependant que VON PIRQUET émettait déjà en 1908 l'hypothèse que les réactions tuberculiniques, pour se produire, n'exigeaient pas la présence actuelle du bacille de KOCH : *le seul contact antérieur avec le bacille tuberculeux suffisait.*

Pour JOUSSET, qui immunise de gros animaux (bœuf et cheval) au moyen de produits solubles complètement dépouillés de corps bacillaires et stérilisés, ni la présence du bacille tuberculeux, pas plus que les lésions ne sont la cause de la réaction tuberculinique. « *La clinique démontrant, écrit-il, qu'à lui seul le bacille ne suffit pas toujours à provoquer les dites réactions (sujets cachectiques), nous en arrivons à formuler cet étrange paradoxe : le*

bacille de KOCH, comme le tubercule, sont des éléments accessoires et contingents, accidentels en quelque sorte de la réaction tuberculinique. Le facteur essentiel est l'immunité antibacillaire. »

ENTZ montra en 1908 que les organismes non infectés par les bacilles paratyphiques, pyocyaniques, cholériques et charbonneux réagissent cependant à l'injection des toxines issues de ces différents bacilles ; ces faits s'expliquent-ils par une immunisation antérieure ? on ne saurait le dire ; mais ils n'autorisent pas à conclure, par analogie, que la tuberculine ne puisse pas donner de réactions chez les non tuberculeux.

ARLOING avait déjà montré (1907) qu'en intoxiquant progressivement des lapins non tuberculeux avec de la tuberculine et des toxines éberthiennes, staphylococciques et diphtériques, on obtenait des réactions à la tuberculine.

BROKMANN et PROKOPOWICZ-WIERBOWSKA, injectant au cobaye des extraits aqueux des organes d'un homme chez qui on n'avait pas constaté à l'autopsie de lésions tuberculeuses, obtiennent des réactions tuberculiniques.

Tout récemment, KELLER prouve que la sensibilité peut résulter de l'administration à l'organisme de *substances non spécifiques*. Il injecte au cobaye sain un extrait d'organe d'un autre cobaye non tuberculeux ; il obtient après la deuxième ou la troisième épreuve une réaction rappelant celle de la tuberculine. Cependant, cette réaction disparaît en quarante-huit heures environ et c'est une désensibilisation de l'animal que l'on observe alors ; aussi, KELLER *pense-t-il qu'il ne s'agit nullement en l'espèce d'hypersensibilité aux constituants du bacille*

de KOCH, mais bien à des albumines non spécifiques.

Un autre fait plaide en faveur de cette opinion : les cobayes préparés à l'aide d'extraits d'organes ne présentent pas la réaction quand on les éprouve avec des extraits aqueux de bacilles ne contenant pas de substances du milieu de culture.

SELTZER se range à cet avis en écrivant qu' « *un organisme non tuberculeux, préalablement traité par des substances non spécifiques, comme la lymphe vaccinale et certains bouillons glycélinés, réagit à la tuberculine, comme un organisme tuberculeux.* »

MORO et KELLER ont réussi à sensibiliser à la tuberculine des nourrissons « *absolument sains* » en leur inoculant simultanément, dans le derme, de la tuberculine et du vaccin antivariolique. Dans un cas, ils ont réussi en remplaçant le vaccin par du sérum de cheval.

GROER, PROGULSKI et REDLICH ont obtenu une sensibilisation nette avec la tuberculine après inoculation avec du sérum de porc additionné de lymphe vaccinale inactivée par le chauffage. Le mélange sérum de porc et tuberculine sensibiliserait également les cobayes à la tuberculine ; la sensibilité serait même plus accusée et plus persistante que chez les enfants ; elle ne disparaîtrait qu'après plus de cinq semaines.

CALMETTE pense que dans les cas où les sujets sains avaient réagi à la tuberculine, c'est que celle-ci contenait des impuretés, « *car les mêmes expériences refaites avec une tuberculine non peptonée, préparée avec des cultures sur le milieu minéral à la succinimide n'ont jamais conduit au même résultat.* » Ni chez les animaux, ni chez l'homme

sains, pas plus que Henri KOCH, il n'a pu obtenir de sensibilisation.

HELMHOLTZ et ONAKA obtiennent une réaction locale à la tuberculine en injectant aux cobayes qui ne réagissent pas du sang des cobayes qui réagissent; d'après TSUGE, le sang ou le sérum des tuberculeux transmet l'hypersensibilité, expériences confirmées par YAMANOUCI, BAUER, SATA et BAIL; mais de nombreux auteurs s'inscrivent en faux (CALMETTE, JOSEPH, KRAUSS), qui n'ont jamais pu reproduire ces faits.

Cette sensibilité tuberculinique se voit aussi dans les *affections rhumatoïdes* (PEYRER), le *paludisme*, la *syphilis* (DUJARDIN et DESCAMPS), les *infections aiguës* (SELTER), et chez des sujets qui paraissent indemnes de tuberculose : ENTZ rencontrait autant de réactions positives chez les non tuberculeux que chez les tuberculeux.

II

Tous les tuberculeux réagissent-ils ?

ARLOING montrait déjà en 1908 que la cuti-réaction pouvait faire défaut chez les sujets tuberculisés, chez les chiens et les bœufs ayant reçu des injections sous-cutanées de tuberculine et qui y avaient répondu par des phénomènes généraux.

Au cours de ses expériences COULAUD a découvert des lésions tuberculeuses chez les lapins n'ayant pas réagi à la tuberculine, et il montre que ceux-ci ne répondent pas à l'injection intraveineuse de tuberculine quand ils ont été inoculés par une autre voie : instillations conjonctivales, ingestion ou injection de doses plus ou moins importantes de bacilles humains.

ARLOING et DUFOURT découvrent dans certains cas de nombreux bacilles acido-résistants à l'autopsie des cobayes ayant reçu des filtrats, alors que les réactions tuberculiniques se sont montrées chez eux constamment négatives. Parfois, il faut attendre six à sept mois pour voir apparaître la réaction tuberculinique.

Gerald WEBB et W. WILLIAMS injectent 1, 3, 5, 8, 12, 18, 25, 30, 50, 75, 100 et 150 bacilles tuberculeux à huit jours d'intervalle à deux enfants (un de trois ans, un de trois mois), nés de parents tuberculeux : il ne réagissent pas plus avant qu'après la tuberculine; par contre, chez un autre enfant, à la cuti fut positive.

K. JOSEPH voit que la tuberculine, dans certains cas, cesse de donner une réaction caractéristique en application cutanée. Il semble que cela tienne à ce que, dans certaines conditions de nutrition, *la peau des sujets même tuberculeux perd le pouvoir de réagir*. Cette idée, formulée par LLOPSTOCK, a reçu une confirmation dans les expériences de JOSEPH^e: un lot de cobayes tuberculeux nourris insuffisamment répondent moins bien qu'un autre lot de cobayes tuberculeux recevant une alimentation normale.

Nous avons vu déjà les faits d'hypersensibilité cutanée relatés par SALEUR et MOSINGER dans les cas de gommes tuberculo-scrofuleuses, et l'absence de toute réaction dans les dermatoses (psoriasis) et les gommes syphilitiques, après insolation prolongée ou irradiation par les rayons ultra-violets. (NASTA et BLECHMANN, WALLIS et PARTRET.)

VALTIS et DE POTTER remarquent une inaptitude à la réaction tuberculinique chez les animaux qui présentent à l'autopsie des lésions tuberculeuses constituées.

Deux mois plus tard, VALTIS et SAENZ rapportent les faits suivants : il est bien connu que les jeunes cobayes tuberculisées dès leur naissance ne réagissent pas à l'épreuve intradermique à la tuberculine ; par contre, pendant cette période d'intradermo négative, ils présentent les mêmes réactions thermiques que les cobayes adultes lorsque la tuberculine est injectée dans le péritoine. Ces auteurs en concluent que l'absence de sensibilité de la peau à la tuberculine n'est pas due chez les jeunes cobayes à une inaptitude fonctionnelle générale des jeunes organismes vis-à-vis de la tuberculine, mais aux caractères anatomiques et physiologiques spéciaux de leurs téguments ; aussi se demandent-ils *si la peau des nouveaux-nés ne se comporte pas de la même façon*, ce qui expliquerait peut-être la fréquence des cuti réactions négatives chez les nourrissons, même dans le cas où ils sont issus de mères tuberculeuses.

D'autre part, BURNET montre que les singes inférieurs : macaques, sinicus, ne réagissent pas à la tuberculine.

Pour SCHROEDER, les bovidés qui réagissent et chez lesquels on ne trouve aucune lésion clinique tuberculeuse, sont tuberculeux dans 25 % des cas.

Nous avons vu dans un chapitre précédent nos résultats chez les enfants jusqu'à l'âge de deux ans, ceux de ENTZ, d'OPPERT, de PANAITESCO et NASTA, de BERG. Nous n'insisterons pas davantage.

III

La tuberculine serait-elle la seule substance capable de faire réagir les tuberculeux ?

HUTINEL avait obtenu des réactions — peu caractéristiques d'ailleurs — chez les tuberculeux,

en employant du *sérum artificiel salé* par voie sous-cutanée ; METTETAL en colligeait les observations dans sa thèse en 1900.

IRIMESCU en 1905 déclenchait une réaction thermique chez les cobayes tuberculeux en leur injectant des *paratuberculines* du bacille de la fléole, du bacille pisciaire et du bacille de l'orvet.

ENTZ apportait en 1908 à la thèse de la non spécificité de la tuberculine des arguments sérieux : d'après ses recherches, *les tuberculeux peuvent réagir à n'importe quelle toxine microbienne*. Chez ces tuberculeux, 68,4 % ont réagi à la tuberculine, 42,1 % à la toxine diphtérique, 36,8 % à la toxine paratyphique. De même, sur cinq enfants suspects de tuberculose, 60 % ont réagi à la tuberculine ainsi qu'aux toxines diphtériques et typhiques, 40 % à la toxine paratyphique ; enfin sur 102 enfants qui ne présentaient aucun signe clinique de tuberculose, un peu plus d'un tiers a fourni des cuti-réactions positives à la tuberculine, aux toxines ci-dessus énumérées ainsi qu'à la toxine cholérique. « Ainsi donc, conclut OPPERT, qui rapporte les travaux de ENTZ, toutes les toxines provoquent avec une fréquence presque égale des réactions cutanées identiques à celles de la tuberculine. »

Plus près de nous, Bruno et Erich LANGE (1922) obtiennent chez l'homme tuberculeux des réactions dermiques plus fortes aux tuberculines issues des bacilles acido-résistants saprophytes (eau, tortue, timothée), qu'à la tuberculine ancienne de KOCH ; ce serait le contraire chez les cobayes tuberculeux.

LONG (1924), inoculant dans le testicule des co-

bayes tuberculeux ces mêmes tuberculines arrive aux mêmes résultats.

BOQUET (1926), qui emploie des extraits de bacilles de l'entérite hypertrophiante des bovidés, obtient des réactions, mais moins intenses qu'avec la tuberculine.

Pour JOUSSET, ces « *extraits d'autres microbes* » ne produisent chez les tuberculeux que des « *pseudo-réactions* » de force et d'allure très différentes.

Notre maître le professeur PINOY et BURNET (in Borrel), expérimentant en 1904 sur des cobayes tuberculeux n'ont jamais pu obtenir les symptômes de l'intoxication tuberculinique malgré l'introduction de doses énormes de produits variés provenant du bacille pisciaire.

En novembre 1921, ZINSSER émettait l'idée que des substances de la nature des protéoses très diffusibles, analogue à la tuberculine telle que nous la connaissons seraient d'une part dans l'organisme la cause de la sensibilisation, d'autre part l'agent de la réaction ; il ouvrait la voie à de nouvelles recherches.

Bientôt, HEISE et LAWRASON BROWN, Américains eux aussi, apportaient les résultats de leurs expériences : sur 12 cobayes infectés, deux seulement ont donné une réaction positive au bouillon concentré au 1/10^e par évaporation ; sur 444 individus tuberculeux qu'ils ont éprouvés simultanément à la tuberculine et au bouillon, 377, soit 85 % ont répondu uniquement à la tuberculine ; 17, soit 4 % ont réagi aux deux, 4, soit 0,90 % ont réagi uniquement au bouillon.

DE POTTER pratique en 1927 une série d'intra-dermo-réactions au 1/10.000° sur des sujets tuberculeux avec différentes substances : *tuberculine*, *bouillon de veau peptoné glycérimé*, *extrait de bacilles de la fléole et de la malléine*. Les réactions provoquées par le bouillon peptoné glycérimé ou le bouillon simple ressemblent aux réactions tuberculiniques ; au contraire, celles obtenues avec l'eau peptonée et la fléoline sont précoces et disparaissent rapidement.

Voici les résultats obtenus :

	Nombre de sujets éprouvés	Réactions néga- tives	Réactions Positives			
			faibles	moyennes	fortes	très f.
Tuberculine brute	28	2	7	11	5	3
Bouillon sans peptone ..	28	8	11	4	4	1
B. peptoné glycérimé ...	28	16	6	1	5	0
Eau peptonée à 1 %	28	19	8	1	0	0
Extrait de fléole	17	12	3	2	0	0
Malléine	5	4	1	0	0	0

« Donc, l'hypersensibilité des tuberculeux s'étend à ces substances protéiques non spécifiques et le principe actif de la tuberculine n'intervient pas seul dans l'apparition des réactions humérales tuberculiniques », écrit DE POTTER.

DE POTTER fait une nouvelle publication dans la « Revue belge de la tuberculose » (N° 1, 1928), où il étudie comparativement les résultats de l'intra-dermo-réaction avec des produits non spécifiques chez l'homme et chez le cobaye tuberculeux ; chez l'homme tuberculeux, une intradermo positive s'accompagne également d'un état de sensibilité pour les produits non spécifiques, sensibilité plus accusée pour les bouillons que pour la fléoline et que pour la trichophytine. Avec les bouillons, il

obtient en core des intradermo-réactions positives à de plus fortes dilutions. Parfois, ces réactions sont un peu plus précoces et de plus courte durée que pour la tuberculine.

SONS, MIKULICZ-RADECKI, qui emploient diverses substances protéiques (caséosan, aolan) et diverses tuberculines (ancienne de Koch, bovine, bacille de la tortue), remarquent que quelle que soit la substance injectée, les sujets tuberculeux réagissent plus fortement que les sujets sains, et *de toutes les substances injectées, c'est la tuberculine obtenue avec des bacilles des animaux à sang chaud qui agit le plus activement.*

MORO, KELLER, FERNBACH, GROERR, PROGULSKI et REDLICH montrent eux aussi que l'on peut obtenir des réactions avec des *substances non spécifiques.*

SELTZER écrit dans une autre publication que « *la tuberculine, comme l'a montré REIZSTOFF, est seulement une substance excitante, et des substances excitantes autres que la tuberculine donnent chez les tuberculeux des réactions en tous points semblables, anatomiquement et cliniquement, à celles que donne la tuberculine.* »

BIELING démontre que le sérum tuberculeux ne fixe pas le complément lorsqu'il est en présence d'une tuberculine sans protéine, ce qui semblerait établir que cette fixation ne peut se faire qu'avec des substances albuminoïdes associées que l'on retrouve dans la tuberculine normale et contre lesquelles seulement on peut immuniser : ainsi, *la notion de la tuberculine-anticorps ne serait qu'une illusion.*

KEHLER produit en outre avec un bouillon glycéринé concentré les réactions générales et focales que l'on constate avec la tuberculine. *Chez les tu-*

berculeux, il y aurait une sensibilité accrue à la tuberculine, MAIS NON UNE SENSIBILITE SPECIFIQUE.

Ayant connaissance de ces travaux, LESBOUYRIES et METZGER expérimentent en mars 1929 sur un chien sain et sur trois chiens tuberculeux : l'injection de 2cc. de bouillon glycérimé ne provoque aucune fièvre chez ces quatre animaux ; au contraire, 8 cc. de ce bouillon déterminent une hyperthermie élevée mais fugace chez les tuberculeux, tandis que l'animal sain ne réagit pas ; il ne réagit pas non plus à la tuberculine, alors que les tuberculeux ont une fièvre intense et durable. Ces auteurs se proposent, dans une deuxième série d'expériences, de comparer l'action du bouillon glycérimé de la tuberculine sur des chiens atteints de maladies autres que la tuberculose.

En avril 1929, BRETON et HURIEZ ont tenté de déceler la susceptibilité à l'insuline des sujets tuberculeux en pratiquant chez eux une intradermo-réaction avec une unité d'insuline diluée dans 0 cc, 2 d'eau. La même intradermo-réaction a été faite chez des sujets témoins atteints d'autres infections que la tuberculose. Ils ont relevé chez les tuberculeux 85 % de réactions positives, le plus souvent persistantes (68 % des cas) ; chez les malades non tuberculeux, 50 % de réactions positives, persistantes seulement dans la moitié des cas.

Les Américains DIENES et SCHOENHEIT concluent après leurs recherches que les conditions suivant lesquelles la sensibilité est produite, les caractères des réactions cutanées et les résultats des expériences de sensibilisation passive autorisent à considérer *la sensibilité protéinique avec réaction né-*

crotique observée chez les cobayes tuberculeux comme une reproduction de la sensibilité tuberculinique.

Et SELTER de faire suivre ses résultats de l'appréciation suivante : « *La sensibilité des tissus de l'organisme tuberculeux à la tuberculine n'est pas spécifique... ; la cuti-réaction à la tuberculine garde sa valeur, à la condition toutefois d'être discutée dans chaque cas, avec cette réserve que dans quelque cas, rares et bien connus, il y a sensibilité à la tuberculine sans qu'il y ait infection tuberculeuse. Il faut apprécier l'épreuve diagnostique à la tuberculine avec la même prudence qu'exige l'interprétation d'une réaction de BORDET-WASSERMANN dans la syphilis.* »

Nous savons aussi que les tuberculeux réagissent au *filtrant tuberculeux chauffé* (ARLOING, MANTOUX, PARAF...) STEERLING-OKUNIEWSKI signale que l'intradermo-réaction au filtrat a été positive dans des cas où la réaction de PIRQUET restait négative. Nous faisons la même remarque, puisque nous avons parfois expérimenté avec le virus filtrant tiré par le docteur THIODET, chef de laboratoire de la clinique médicale infantile de l'hôpital de Mustapha d'Alger, de la souche de bacilles tuberculeux envoyée si obligeamment par le professeur ARLOING de Lyon ; dans d'autre cas, les réactions tuberculiniques étaient positives alors que le virus filtrant ne donnait aucune réaction ; mais nos observations, trop peu nombreuses, ne nous ont pas permis d'en faire une étude plus sérieuse.

Enfin, METCHNIKOFF (in BORREL) a signalé une plus grande sensibilité des cobayes pseudo-tuberculeux ou tuberculeux à certaines infections et BE-

ZANÇON et PHILIBERT reconnaissent que « l'une des particularités du tuberculeux est d'être sensible à la tuberculine, mais cette hypersensibilité s'étend à beaucoup d'autres substances, à toutes les protéines, aux injections salines, au choc ! »

Discussion

De cette analyse de faits divers et parfois contradictoires s'élèvent des remarques indispensables.

Nous adoptons pour la discussion trois paragraphes identiques à ceux qui nous ont facilité l'exposé de toutes les recherches expérimentales sur la question ; c'est uniquement dans un but de clarté ; il sera facile au lecteur de voir que les problèmes posés dans une de ces trois divisions se retrouvent dans les autres.

*
**

En ce qui concerne les faits du premier groupe, à savoir S'IL EST NECESSAIRE D'ETRE TUBERCULEUX pour réagir à la tuberculine, nous nous étonnons que divers auteurs, et non des moindres, aient voulu rechercher l'infection tuberculeuse, soit par le bacille acido-résistant, le B.C.G. ou le virus filtrant avec un seul et même détecteur, la tuberculine, comme si l'analogie qui peut exister entre tous ces germes, différents cependant anatomiquement et physiologiquement, comme le dit VAUDREMER, suffisait à expliquer ce rapprochement dans l'identité des réactions qu'ils seraient capables d'entraîner.

Et les expériences qui font apparaître les réactions tuberculiniques atypiques avec les bacilles acido-résistants saprophytes, mais typiques avec les bacilles para-tuberculeux et des substances non spécifiques, tout au moins pour certains auteurs,

(notre maître, le professeur PINOY, qui a expérimenté avec BORREL, n'arrive pas aux mêmes résultats), nous engagent à avoir *une foi toute relative dans ce dogme aujourd'hui admis de l'interdépendance de l'infection tuberculeuse et de la réaction tuberculinique.*

D'ailleurs, la plus grande incertitude règne sur la cause de la réaction tuberculinique ; pour les uns, c'est le follicule tuberculeux ; pour les autres les protéines bacillaires, et JOUSSET va jusqu'à soupçonner une immunité tuberculeuse.

De sorte que nous nous demandons si les corps microbiens morts, tels que staphylocoques, streptocoques... ne seraient pas eux-mêmes, injectés aux jeunes organismes, générateurs de réactions tuberculiniques. C'est une expérience à tenter et qui, à notre connaissance, n'a pas encore été faite.

Lorsque CALMETTE prétend que si les sujets sains ont répondu à la tuberculine, c'est que celle-ci était impure, appuyant son affirmation sur ce fait que les cuti-réactions à la tuberculine extraite de bacilles de Koch cultivées sur succinimide étaient négatives, nous soupçonnons que les deux tuberculines n'étant pas fabriquées de la même façon sont différentes l'une de l'autre, et qu'aucune comparaison ne peut être faite. Nous pensons que l'activité d'une tuberculine dépend largement de la qualité de la peptone entrant comme élément nutritif dans le milieu de culture du bacille tuberculeux.

D'autre part, nous avons appris que dans le paludisme et la syphilis il y a des réactions à la tuberculine : *ces réactions sont-elles donc fonction de la maladie, ou bien de l'individu?* C'est la question qu'avec J. ABULKER nous nous posons.

En somme, ce problème est encore loin d'être élucidé, bien qu'il soit non discutable pour de très nombreux partisans.

*
* *

OR, TOUS LES TUBERCULEUX NE REAGISSENT PAS.

Nous avons appris qu'il existait une période plus ou moins longue, de six jours à quatre mois à partir de la naissance ou de l'infection expérimentale, appelée période anté-allergique, pendant laquelle l'organisme ne réagit pas à la tuberculine. Ces variations dans la date d'apparition de la réaction seraient dues, après DEBRÉ :

1° à l'âge, le nouveau-né réagirait plus tardivement ;

2° à la méthode : l'intradermo-réaction précéderait la tuberculose plus rapidement que la cuti-réaction ;

3° à la dose des bacilles infectants, ce qui donnerait une valeur pronostique aux réactions tuberculiniques.

Pour ce qui est du premier point, nous aurons prochainement l'occasion de le combattre ; nous pensons que l'intradermo est plus sensible que la cuti ; mais qu'il n'y a pas lieu d'incriminer la quantité des bacilles infectants : les observations de nos nourrissons de moins de six mois nous autorisent à être de cet avis. Et nous signalons, d'après CALMETTE :

1° que des cobayes de même âge et de même poids inoculés le même jour avec la même quan-

tité de bacilles, présentent des écarts de plusieurs jours dans l'apparition de la sensibilité tuberculinique ;

2° que cette apparition plus ou moins avancée dépend des voies d'inoculation : NOCARD et ROSSIGNOL expérimentant sur les bovidés voient apparaître les réactions entre le 32^e et le 48^e jour, les bacilles tuberculeux ayant été ingérés, entre le 19^e et le 32^e jour, les bacilles ayant été inhalés ; VALÉE mentionne que ces réactions se présentent du 24^e au 30^e jour pour le premier cas, du 27^e au 36^e jour pour le second cas ;

3° ces différences augmentent encore chez les animaux infectés avec de faibles doses, en même temps que s'accusent les inégalités de la survie à l'infection.

TOUS CES TRAVAUX RESTREIGNENT FORT LA VALEUR DE LA PERIODE ANTE-ALLERGIQUE DE DEBRE.

Nous avons vu ailleurs que pendant les maladies dites « anergisantes » les réactions tuberculini-ques disparaissaient et les raisons invoquées par les auteurs pour expliquer ce phénomène ; pas plus que ceux qui ont tenté de pénétrer le mécanisme d'apparition, ceux-ci ne nous apportent de preuves suffisantes.

La réaction tuberculinique ne serait-elle pas simplement une *réaction cutanée* ? Outre les expériences mentionnées dans le deuxième paragraphe de notre exposé, la thèse de LEROY dans laquelle il recherche l'infection tuberculeuse au moyen de la cuti-réaction sur le trajet des lymphatiques atteints par l'infection dans les tuber-

culoses externes nous permet de penser qu'il en est ainsi.

Nous avons cité l'hypothèse de BERNHEIM KARER d'une « hypersensibilité spécifique et a-spécifique de la peau » à propos des sujets non tuberculeux qui réagissent à la tuberculine.

En juin 1929, TAILLENS de Lausanne, constatant le grand écart qui existe entre les résultats des cutis et des intradermos à la tuberculine chez les nourrissons de un jour à six mois (3,9 % de cutis et 17 % d'intradermos positives), pense que la raison doit tenir à quelque chose qui dépend de l'âge et qui est une affaire de peau, le traumatisme dans le cas d'une intradermo serait complexe, l'intradermo étant difficile à faire chez les enfants.

Nous ne saurions prendre parti dans le débat. Remarquons toutefois que les doses de tuberculine employées pour déceler l'infection par le B.C. G. sont *énormes*, et qu'il n'est pas prouvé que de cette façon on découvre l'infection, mais que *peut-être il s'agit d'une réaction de la peau à l'introduction d'une masse trop forte d'un toxique ou d'une protéine.*

*
* *

LA TUBERCULINE N'EST PAS LA SEULE
SUBSTANCE APTE A FAIRE REAGIR LES TU-
BERCULEUX.

Toutes les toxines, avons-nous vu, provoquent avec une fréquence presque égale des réactions identiques à celles de la tuberculine ; comment expliquer avec la théorie de PIRQUET qu'un nourrisson réagisse à la toxine diphtérique et surtout

cholérique ? Dès lors, la cuti-réaction supposant l'imprégnation toxique antérieure ne se comprend plus.

Pour OPPERT, les toxines tant diphtériques que cholériques agiraient primitivement, sans qu'il y ait infection : ce seraient des toxines primaires, tandis que la tuberculine, liée à l'invasion tuberculeuse serait une toxine secondaire.

Cependant, les réactions obtenues avec différentes substances (protéines, insuline,...) semblent nous indiquer que *l'organisme tuberculeux*, comme le remarquent PHILIBERT et BEZANCON, *est plus sensible* que l'organisme sain à l'introduction de substances étrangères. C'est ainsi que nous interprétons les résultats de certaines enquêtes, notamment celle de METCHNIKOFF, BURNET et TABASSEVITCH, provenant d'une étude chez les Kal-mouks, habitants des steppes caucasiennes : au pensionnat d'Astrakan où l'on rencontre de nombreux tuberculeux, 90 % des élèves réagissent à la tuberculine, tandis que dans les steppes où la tuberculose est très rare, 53 % des adolescents et 64 % des hommes adultes ont des réactions tuberculiniques.

Dans ces conditions, n'est-il pas plus conforme aux faits, comme le remarquait ENTZ, de considérer les réactions tuberculiniques comme des réactions locales de la peau en face de n'importe quelle toxine, et de dépouiller les réactions tuberculiniques du caractère de spécificité qu'on leur a accordé jusqu'ici ?

Il faut cependant reconnaître que les tuberculeux réagissent davantage à la tuberculine qu'aux autres substances ; (faisons remarquer que l'insu-

line semble donner une proportion de réactions positives égale). *IL NE S'ENSUIT PAS POUR CELA QUE LA TUBERCULINE SOIT SPECIFIQUE DE L'INFECTION TUBERCULEUSE.*

*
**

Dans les conclusions de sa thèse, OPPERT écrivait que « *la cuti-réaction à la tuberculine semble spécifique... parce qu'elle obéit théoriquement à la doctrine de l'allergie.* »

Laissons aller notre curiosité à étudier cette théorie : c'est l'objet du chapitre suivant.

CHAPITRE VII

La doctrine de l'allergie

« Les doctrines ne vivent en général que peu de temps ; elles expriment les conceptions du moment et ne peuvent prétendre à la pérennité. »

EMILE SERGENT.

KOCH avait découvert le phénomène qui porte son nom aujourd'hui et RICHEL l'anaphylaxie. Celui-ci avait noté que *« les anaphylaxies du chien pour et par les congestives sont spécifiques »*, c'est-à-dire que seule est capable de provoquer la crise la congestine utilisée pour la préparation de l'animal anaphylactisé activement ou de l'animal fournisseur du sérum anaphylactisé. Et tandis que de nombreux auteurs étudiaient les réactions à la suite des ré-injections de sérum, PIRQUET et SCHICK, en Autriche, observant les réactions de l'organisme modifié par une première injection, publiaient des travaux sur la maladie du sérum, puis sur la vaccine et la tuberculine.

Ce dernier disait que par suite de l'infection par le bacille tuberculeux, l'organisme humain était *« changé »* ; un *« état nouveau »* s'était installé, c'est *« L'ALLERGIE »*. Sans doute, l'allergie n'est pas un état propre à la tuberculose : les sujets in-

complètement immunisés à la vaccine donnent des fausses réactions après une nouvelle inoculation ; mais *PRATIQUEMENT*, l'allergie est un phénomène qui a surtout été étudié dans l'infection par le bacille de Koch.

Pour reprendre la définition de PIRQUET, l'allergie est « *cette réaction d'un organisme déjà vacciné à l'égard d'une nouvelle inoculation, réaction différente de celle que présente vis à vis de cette revaccination un organisme encore neuf* », ce qui peut se traduire en ces termes : « *l'organisme tuberculeux — supposé vacciné par son infection — répond autrement qu'un organisme sain à l'égard d'une revaccination* ; en l'espèce, ici, la revaccination est faite par la tuberculine. Il y a donc pour lui une assimilation complète entre le phénomène de Koch et les réactions tuberculiniques.

Cette allergie est révélée par les réactions tuberculiniques et de plus se double de résistance à l'attaque bacillaire, puisque les réactions tuberculiniques semblaient pour nombre d'auteurs indicatrices du pronostic. *CES DEUX ELEMENTS GROUPEES, DE RESISTANCE ET D'HYPERSENSIBILITE, COMMUNS A L'IMMUNITE ET A L'ANAPHYLAXIE, CONSTITUENT LES TERMES PAR LESQUELS ON PEUT DEFINIR L'ALLERGIE.*

Cependant, CE N'EST PAS L'IMMUNITÉ, du moins chez le cobaye : celui-ci, tuberculeux, s'achemine vers la mort, bien qu'il soit assez résistant aux infections secondaires et qu'il réponde aux injections de tuberculine ; d'autre part, la résistance de l'état allergique ne dure qu'autant que l'infection tuberculeuse dont elle dérive n'est pas complètement éteinte (LIBERT).

Et tandis que B. LANGE, FREUND et JOCHIMSEN admettent un certain parallélisme entre la sensibilisation à la tuberculine et l'immunité, NASTA et BLECHMANN, WILLIS, après bien d'autres, (BEHRING, ARLOING, VALÉE, CALMETTE et GUÉRIN) notent au contraire une dissociation, l'immunité, d'après CALMETTE, étant postérieure à l'hypersensibilité : *« De nombreux faits, dit-il, autorisent à opposer dans leur mode de développement initial, l'infection tuberculeuse et la sensibilisation à la tuberculine : la première presque immédiate, dont l'intensité croît avec le temps, l'autre plus ou moins tardive, mais soudaine comme l'hypersensibilité sérique. »*

Pour BOQUET et NÈGRE, *« l'hypersensibilité et l'immunité coexistent généralement chez les tuberculeux; mais ce sont deux états distincts et indépendants »*.

ROLLAND pense que *« l'hypersensibilité et l'immunité tuberculeuse représentent donc plus que deux moments d'un même phénomène »*.

CE N'EST PAS L'ANAPHYLAXIE : si l'on peut rapprocher les lésions locales du phénomène de Koch de celles observées au cours du phénomène d'Arthus constatant la séro-anaphylaxie du lapin on ne peut affirmer que l'interprétation que l'on donne est exacte : n'est-ce point simplement un acte de défense de l'organisme pour rejeter les bacilles qui viennent d'y être introduits ? (d'après LIBERT).

Pour COURMONT, il y a des différences notables entre l'hypersensibilité à la tuberculine et les phénomènes classiques de l'anaphylaxie : la tuberculine n'est pas sensibilisante chez l'animal sain, ce que quelques auteurs controuvent, dont MARIE et

TIFFENAU, SLATINEANU et DANIELOPOPU, O. BAIL et ORSINI, BRETON, CALMETTE et G. PETIT ; mais les réactions à la tuberculine que l'on obtient sont inconstantes et disparaissent si l'on n'a pas soin d'augmenter les doses de tuberculine injectée ; de même, l'anaphylaxie passive à la tuberculine, si elle existe, (YAMANOUCHI, BAUER, SATA, O. BAIL le soutiennent) n'est pas constante et les phénomènes d'anti-anaphylaxie sont douteux.

LIBERT conclut que *L'ALLERGIE DIFFERE A LA FOIS DE L'IMMUNITE ET DE L'ANAPHYLAXIE*, et c'est pourquoi il faut l'étudier à part.

Cet état, indépendant jusqu'ici de l'immunité et de l'anaphylaxie, installé dans l'organisme à la faveur de la tuberculose, suffit pour nombre d'auteurs à expliquer les différences considérables qui opposent la tuberculose de l'enfant à celle de l'adulte.

Parce qu'elle se développe sur un terrain vierge, la tuberculose, aussi bien chez les enfants que chez les adultes montagnards, revêtira les formes ganglionnaires et aura une tendance très marquée à se généraliser, ce qui fait la sévérité du pronostic ; par contre, la tuberculose des adultes déjà infectés légèrement depuis longtemps évoluera comme une affection locale où se produiront des éliminations plus ou moins étendues des parenchymes atteints ; on doit alors penser qu'il s'agit en ce dernier cas d'un phénomène de Koch dû à l'allergie qui s'est développée dans l'organisme à la suite d'une première infection. C'est l'opinion de POTTENCHER, de même que celle de KORTEWEG, pour qui « *les images histologiques de la tuberculose dépendent largement de l'état allergique de*

l'animal ou de l'homme ». PIDOUX n'affirmait-il pas que « *dans la tuberculose, c'est le terrain qui est tout, ce n'est pas la semence* » ?

Non seulement cette notion de l'allergie nous éclaire sur l'évolution différente de la tuberculose chez l'enfant et chez l'adulte, mais « *elle nous permet de mieux apprécier pourquoi les conditions mêmes de l'éclosion de la tuberculose sont différentes chez l'un et chez l'autre* ». (LIBERT) Tandis que la tuberculose se transmet par contagion chez le jeune enfant, au point qu'on a pu nier l'hérédité, elle apparaît chez l'adulte, non pas après une infection secondaire plus forte, mais grâce à un « *fléchissement de l'allergie* » qui permet à l'infection première de reprendre son évolution, fléchissement qui se manifeste lors des états dits « *anergisants* » ; **D'OU LA CONCLUSION PRATIQUE DE MAINTENIR L'ALLERGIE PAR DES MOYENS A DETERMINER**, et dont JOUSSET fut l'instigateur.

Telle est, dans ses grandes lignes, l'allergie telle qu'elle est conçue dans l'infection tuberculeuse.

*
**

On a tenté d'élargir le phénomène et de l'appliquer à d'autres maladies, notamment à la syphilis, (DUJARDIN et DESCHAMPS) tout récemment à la gonococcie (BENOIST). Or, chose paradoxale, on se servait pour déceler la syphilis, moins souvent de supposé antigène (luétine), que de tuberculine, substance qui ne saurait être spécifique de la syphilis ; et l'on expliquait l'existence de co-allergie, d'hétéro-allergie. J. ABULKER, dans sa thèse d'Alger, a justement combattu cet abus, qui n'est

qu'une discussion verbale nous égarant des véritables interprétations.

*
* *

La Gazette des Hôpitaux du 5 avril 1930 publie un article de RIVALIER, REILLY, CAMBESSEDES et DELANDE sur « *l'allergie typhique* ». Il ne semble pas à ces auteurs que « *tout sujet doive être considéré comme infecté présentement ou antérieurement par le bacille d'EBERTH* ». « *Et nos raisons de douter, écrivent-ils, reposent sur deux arguments : en premier lieu l'extrême fréquence des réactions positives chez les sujets sains si l'on prend soin de les rechercher avec un antigène très actif (83 %), en second lieu, le caractère peu spécifique de la réaction employée* ».

Nous voyons là un *PARALLELE FRAPPANT* avec ce que nous rencontrons dans la tuberculose ; notons d'ores et déjà que dans l'infection tuberculeuse cette notion de l'allergie s'est vue, dans ces derniers temps, puisque tout pronostic ne peut être porté à l'aide des réactions tuberculiniques, amoindrie, rapetissée, au point que *ces réactions à la tuberculine ne montrent plus la défense de l'organisme vis à vis de l'infection tuberculeuse*, mais simplement seraient *LE TEMOIN D'UN ETAT DE TUBERCULOSE*. (BESANÇON et PHILIBERT). Ce témoin, d'ailleurs, est très infidèle ; n'avons-nous pas vu les variations extraordinaires de ces réactions et pouvons-nous, à l'heure actuelle, interpréter un phénomène aussi capricieux et soumis à tant de contingences ?

« *Le concept allergie, écrit DARIER, embrasse toutes les sensibilités acquises, mais laisse en de-*

hors de lui la sensibilité originelle, indépendante de toute préparation, celle qu'on appelle idiosyncrasie, car celle-ci est un état et non une modification. Or, l'allergie est une modification. »

Nous voudrions bien savoir à quoi est due cette modification ? Nous ne nions pas que les infections changent un organisme ; mais les aliments que nous ingérons, (les protéines en particulier), les remèdes que nous prenons, interviennent dans le jeu des cellules, et les microbes saprophytes de notre tube digestif ne restent pas étrangers à tout changement de notre être ? Et alors que représente l'allergie découverte par une réaction avec une substance quelconque ? : *« le souvenir gardé par l'économie d'un contact antérieur avec une albumine étrangère ? »* (RIVALLIER...) C'est vouloir aller bien loin. Que reste-t-il de tout cet échafaudage ? **UNE REACTION QUI SEMBLE N'ETRE SPECIFIQUE QUE PAR HYPOTHESE.**

Pour nous, il ne s'ensuit pas parce que l'organisme répond à la tuberculine qu'il est pour cela tuberculeux ; car nous pensons avec AUBERTIN que *« le fait qu'un animal réagit à la tuberculine que lorsqu'il a acquis le pouvoir de répondre par un phénomène de Koch à une surinfection exogène ne prouve pas que les deux phénomènes soient liés l'un à l'autre »*, et *« la cuti-réaction ne fait que traduire la sensibilité d'un organisme vis-à-vis des poisons protéiques. »*

*
* *

Est-ce à dire que nous attribuons comme tant d'autres **UN ROLE PREPONDERANT AU TERRAIN** que la pratique des réactions tuberculini-

ques ne nous permet pas d'apprécier ? « *On a voulu, écrit Emile SERGENT, pendant des années, trouver l'explication de ces différences (anatomo-pathologiques de la tuberculose) dans les propriétés spécifiques du terrain sur lequel l'éclosion bacillaire apparaît. On a invoqué l'imprégnation définitive d'un terrain ensemencé dans l'enfance et conservant un caractère humoral spécifique, fait à la fois d'immunisation relative et de sensibilisation plus grande : l'allergie devait donner la clef du mystère et l'anergie suffisait à expliquer les réveils de tuberculose.* »

C'est bien l'opinion de PAISSEAU, VALTIS et SAENZ pour qui « *ces états anatomo-pathologiques ne pouvant être décelés par le bacille de KOCH le plus souvent... la théorie tuberculinique, un moment en faveur, n'ayant pas davantage fait ses preuves, le problème est resté en discussion* ».

De sorte qu'il faut penser à autre chose, « *réserve faites des manifestations allergiques que nous avons invoquées pour les expliquer, et qui restent d'ailleurs hypothétiques* ».

Et nous disons avec ces auteurs que, s'il ne faut pas faire fi du rôle du terrain, la découverte du polymorphisme et des mutations de l'agent de la tuberculose nous engage à modifier nos conceptions et à laisser dans notre explication de ces divers états pathologiques **UNE LARGE PLACE A LA SOUCHE, A LA RACE DU GERME TUBERCULEUX.**

L'ALLERGIE EST, EN DÉFINITIVE, POUR NOUS, UNE PURE VUE DE L'ESPRIT.

Nous nous excusons de faire œuvre négative, mais nous pensons avec CLAUDE BERNARD :

« Quand on entre sur un terrain neuf — et tout est nouveauté en matière de tuberculose — il ne faut pas craindre d'émettre des vues même hasardées, afin d'exciter la recherche dans toutes les directions. Il ne faut pas, suivant l'expression de PRIESTLEY, rester dans l'inaction par une fausse modestie fondée sur la crainte de se tromper. »

Et nous terminerons volontiers comme ABULKER :

« Une révision des termes et des faits nous semble indispensable dans un avenir très prochain ». Toute science, dit le proverbe, est une langue bien faite. » Cette sentence est controuvée de nos jours lorsqu'il s'agit des notions d'allergie, d'anergie, d'hyper-allergie, d'anallergie, de co-allergie, de sensibilisation, d'anaphylaxie et d'immunité. »

... **« Tous ces termes ont besoin d'être à nouveau définis, ce qui entraînera comme corollaire de créer des termes nouveaux pour des idées nouvelles. »**

Addendum

AUCLAIR nous présente il y a peu de temps une idée qui a le mérite d'être nouvelle : il recherche la cause de la chronicité de la tuberculose et croit la trouver dans ce fait que l'homme est dans l'impossibilité de se vacciner automatiquement, parce qu'il lui manquerait la substance qui, en s'unissant au microbe ou à une de ses parties, va constituer le vaccin contre ce microbe. Ce vaccin, impressionnant certaines cellules du pancréas, y développe la propriété de sécréter une substance appropriée et capable de détruire le bacille de Koch. Il interprète les améliorations passagères, les rémissions de longue durée, non pas tant par la vaccination que par l'excitation insolite d'une immunité existant déjà et qui sommeillait ; cette immunité, liée à une fonction du pancréas, peut être favorisée ou amoindrie par de nombreuses circonstances ; jadis acquise par la vaccination, elle est transmise par hérédité, tandis que « *nous ignorons les moyens de faire naître ou de développer... les éléments capables de produire le vaccin, après leur union avec le bacille de Koch* », éléments que présentement AUCLAIR emprunte au pancréas de poule.

Observation

Nous rapportons une observation résumée à titre d'exemple pour montrer la variation des réactions tuberculiniques cutanées. Un grand nombre d'observations peuvent se calquer sur celle-là.

Il s'agit ici d'un jeune enfant tuberculeux pulmonaire et qui a présenté une tumeur blanche du coude droit.

Albert S....., enfant assisté recueilli par une mauresque qui habite à Alger le quartier de la Casba, entre le 25 mai 1927 dans le service de la clinique médicale infantile de notre maître le Professeur GILLOT pour toux et état subfébrile datant de deux mois. Agé de 20 mois, il est affecté à la salle Bouillaud.

Mal nourri au lait de vache, il ne pèse que 7 kgs, 640 ; légèrement rachitique, (chapelet costal, incurvation des tibias) il marche depuis 15 jours; le pannicule adipeux est assez mince; l'auscultation révèle des râles ronflants et sibilants disséminés partout dans la poitrine.

Il est traité pour une bronchite qui ne s'améliore pas, et la *cuti-réaction à la tuberculine pratiquée le 14 juin est négative*, alors que le maximum de température ne dépasse pas depuis quelques jours et notamment ce jour-là 37° 5.

Il est soumis à partir du 9 juillet à une série de séances de rayons ultra-violets; et, recevant la nourriture abondante et variée que dispense la Sœur, on voit le poids de l'enfant s'accroître jus-

qu'à 9 kgs 330 (19 septembre). Auparavant, *une deuxième cuti-réaction à la tuberculine se montre positive le 26 août*; les phénomènes bronchitiques se sont éteints il y a quelques jours.

Mais ils réapparaissent en octobre, et en pleine fièvre (39° le soir depuis deux jours) *une troisième cuti-réaction à la tuberculine est positive* (25 octobre); il pèse alors 11 kgs; ce poids va augmenter à mesure que l'état général s'améliore, pour atteindre 11 kgs, 900 le 5 décembre; sans cause appréciable, on constate une diminution du poids pendant les mois de décembre 1927 et de janvier 1928, temps pendant lequel *trois intradermo-réactions à la tuberculine diluée au 1/5.000 sont légèrement positives*; le petit Albert mesure 84 cms et a grandi de 3 cms.

Au début de février 1928, l'enfant tousse de nouveau et sa bronchite survient encore, surtout marquée à gauche; *l'intradermo-réaction à la tuberculine est positive* pendant que le poids est tombé à 10 kgs. Le 18 février, la fièvre s'allume brusquement, atteint pendant plusieurs jours 39 et 40°, la toux est plus sèche, plus fréquente, la dyspnée s'installe: deux foyers de sous-crépitations avec souffles s'entendent aux bases pulmonaires en arrière. La période aiguë de la broncho-pneumonie terminée, quelques râles muqueux persistent jusqu'au 5 mars, date à laquelle une otite droite avec écoulement de pus apparaît. La radioscopie montre une image nette de scissurite droite, et *l'intradermo-réaction à la tuberculine est négative le 8 mars*: le poids descend à 8 kgs, 930. Une semaine après, l'évacuation du jeune Albert en otologie est décidée, parce qu'il ressent une douleur au niveau de la mastoïde droite; il n'y recevra aucun trai-

tement chirurgical. Avant son départ, *l'intradermo-réaction à la tuberculine est encore négative* (15 mars).

Hospitalisé de nouveau à la salle Bouillaud le 25 mars, l'enfant continue à tousser beaucoup tandis que l'oreille coule toujours ; son teint est pâle ; quelques râles de bronchite sont perçus, *l'intradermo-réaciton à la tuberculine est négative*, 27 mars.

Et dans les jours qui suivent, l'état général redevient meilleur, le pus auriculaire se tarit, la toux demeure discrète cependant, le poids remonte à 10 kgs, le 17 avril, mais *l'intradermo-réaction à la tuberculine pratiquée le même jour est négative ; elle le sera aussi le 25 avril*, où l'on enregistre une chute de poids de 230 grammes.

L'appétit est cependant satisfaisant et l'état général se maintient assez bon ; mais le 30 avril, l'écoulement auriculaire reprend, accompagné d'une conjonctivite droite ; la toux devient plus fréquente, quinteuse, surtout nocturne ; on remarque une poussée congestive aux deux bases pulmonaires en arrière ; partout ailleurs des râles sibilants et quelques ronchus sont disséminés. La scissurite droite est toujours visible à la radioscopie. Cet état va progressivement vers le mieux jusqu'au milieu de mai ; le poids passe à 10 kgs, 240.

La coqueluche sévissant à la Consultation des nourrissons adjacente à la salle Bouillaud, on pratique comme médication préventive une injection de sang au jeune Albert le 13 juin 1928 ; *l'intradermo-réaction à la tuberculine faite le 20 juin est cette fois positive* (poids : 10 kgs, 130), cinq jours avant l'apparition d'une éruption rubéolique ; cette rougeole se complique de poussées congestives

au niveau des deux poumons, qui ne s'éteindront que vers le 12 août. Pendant cette période, aucune réaction tuberculinique n'a été pratiquée, et le poids est redescendu à 8 kgs, 460.

Dès le 22 août, on reprend les séances de rayons ultra-violets qui se terminent au début d'octobre. L'enfant s'achemine vers le mieux, tout doucement, et, le 8 novembre, il pèse 10 kgs 550 quand, ce jour-là, *l'intradermo-réaction à la tuberculine est négative.*

Elle deviendra positive le 1^{er} décembre après une poussée congestive qui a duré du 22 au 27 novembre.

Puis, aucun incident de marque ne vient troubler cette santé précaire, *l'intradermo-réaction à la tuberculine est de nouveau positive le 13 janvier 1929, négative le 9 février, de nouveau négative le 23 alors QUE LE POIDS A ATTEINT 11 KILOS, 300.*

Au milieu de mars, quelques râles de bronchite réapparaissent surtout marqués à droite, pour s'atténuer bien vite. Le 18 avril, *l'intradermo-réaction à la tuberculine est positive* ; peu de temps après, le 2 mai, une radiographie montre l'existence d'une adénopathie trachéo-bronchique assez importante à droite.

On remarque, à la fin du mois de mai, une périostite de l'extrémité inférieure de l'humérus droit ; on soumet l'enfant aux frictions mercurielles sans aucun résultat ; et le 2 juillet, *l'intradermo-réaction à la tuberculine est négative.*

Huit jours après, *elle devient positive* alors qu'une nouvelle poussée congestive se produit, que la température s'élève à 39° et que l'on note la présence d'une tuméfaction dure, diffuse, au

niveau de l'extrémité supérieure du cubitus droit (spina ventosa). Le poids monte à 11 kgs, 600. Progressivement, les mouvements de l'articulation du coude droit diminuent d'amplitude, l'extension est gênée et légèrement douloureuse, les ganglions sous-auxiliaires droits sont hypertrophiés et sensibles ; en un mot, les signes de tumeur blanche du coude sont nets. Fin septembre, la contracture est installée et fixe le coude en demi-flexion tandis que deux masses fluctuantes qui se fistuliseront rapidement remplacent les méplats qui flanquent de part et d'autre le tendon du triceps.

L'état général devient excellent, le poids atteint 12 kgs, 530 le 7 octobre et *l'intradermo-réaction à la tuberculine est positive le 15* ; quelques alternatives de diminution et d'augmentation légères de poids se produisent encore en octobre et en novembre. Le 6 novembre, *l'intradermo-réaction à la tuberculine est positive alors que l'intradermo-réaction au virus filtrant tuberculeux faite simultanément sur le bras opposé est négative* ; le 12 et le 19 novembre, les *intradermo-réactions à la tuberculine et au virus filtrant sont toutes deux positives* ; le poids atteint le chiffre jamais égalé de 12 kgs 550.

Le 25 novembre, le jeune Albert quitte la salle Bouillaud pour être dirigé sur le centre de Douéra, près d'Alger, où l'on soigne les tuberculoses externes des enfants sous la direction du professeur Lombard.

Ainsi, sur un total de 24 réactions tuberculini-ques cutanées, 11 sont positives, 3 faiblement positives, 10 négatives. Il y a des périodes où la disparition des réactions tuberculiniques peut être expliquée dans cette observation par les causes con-

nues d' « anergie » ; mais parfois, et notamment dans le temps qui va du 1^{er} décembre 1928 au 10 juillet 1929, les variations de ces réactions sont très déconcertantes, tantôt positives, tantôt négatives, pour des raisons impossibles à définir attendu que ces réactions ont été faites par le même opérateur, avec la même technique, et toujours avec la même dilution de tuberculine.

Conclusions

I. Chez les jeunes enfants jusqu'à deux ans, les réactions cutanées à la tuberculine se trouvent positives dans 70 % des cas, à Alger, qu'il s'agisse de tuberculeux avérés aussi bien que d'enfants qui ne paraissent pas tuberculeux du tout.

II. Chez un même sujet, ces réactions faites en longues séries durant plusieurs mois, un an et plus, presque tous les huit jours, se montrent le plus souvent très irrégulières. On les trouve, fréquemment sans raisons nettes, tantôt positives, tantôt négatives. Cette variation peut être cause, en pratique courante, de multiples erreurs d'interprétations, de diagnostic, de pronostic.

III. On peut, dès lors, à la suite de telles constatations, se demander si ces réactions tuberculiniques cutanées sont vraiment spécifiques de la tuberculose et méritent la valeur qu'on leur accorde; car il n'est point prouvé qu'un enfant présentant un beau jour une réaction positive au milieu d'une série d'autres réactions négatives, soit vraiment tuberculeux.

IV. D'ailleurs, le mécanisme de ces réactions nous échappe encore. Il n'est pas expliqué par la

notion d'allergie, invoquée trop facilement et qui n'est qu'hypothèse.

Lorsqu'on recherche en séries ces réactions, qu'on les dit allergiques quand elles sont positives et anergiques lorsqu'elles sont négatives, on se paye de mots. On n'a jamais apporté aucune preuve réelle à ces explications.

VU : *Le Président,*

V. GILLOT.

VU : *Le Doyen,*

E. LEBLANC.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Alger, le 7 mai 1930.

Le Recteur,

TAILLIART.

Bibliographie



- ABRAMOVITSCH. — L'influence de la radiothérapie sur l'intensité des réactions cutanées à la tuberculine. — *Zeitschr. f. tub.*, t. LIII, f. 6, 1929, p. 495-500.
- ALBERT WEILL. — Les données actuelles du problème de l'immunité. — *Gazette des Hôpitaux*, 2 et 9 mars 1929.
- J. ABULKER. — Allergie et syphilis. — *Thèse d'Alger*, 1928.
- L. ALQUIER. — Etude de l'infection tuberculeuse par la cuti à El-Goléa. — *Annales Inst. Past.*, t. II, f. I, mars 1922, p. 112-114.
- ANTOINE. — Le problème de l'hérédité tubercul. — *Pédiatrie*, nov. 1925.
- APTEKMANT. — L'intradermo-réaction à la tuberculine. — *Thèse de Paris*, 1910.
- ARLOING. — Le virus tuberculeux filtrant et la question de l'hérédité tuberculeuse. — *Bruxelles Méd.*, n° 38, mars 1922, p. 112-114.
- ARLOING et COURMONT. — Hérédité tuberculeuse. — *Acad. des Sc.*, 19 sept. 1898.
- ARLOING et DUFOURT. — Essai sur l'hérédité du virus tuberculeux filtrant (faits cliniques et expér., conséquences pratiques possibles). — *La Presse médicale*, n° 48, 16 juin 1928.
- Sur la variabilité de la virulence et des effets pathogènes du virus tubercul. filtr., les conséq. et le problème de l'hérédité tuberculeuse. — *Bull. Acad. de méd.*, 30 nov. 1926, p. 300.
- A propos du bacille tuberculeux filtrant. — *Acad. de méd.*, 27 avril 1926.

- Transmission du virus tuberculeux par voie transplacentaire chez la femelle du cobaye tuberculisée avec filtrat de produit tuberculeux humain. — *C. R. Ac. des Sciences*, T. CLXXXI, p. 826.
- Transmission par voie transplacentaire du virus tuberculeux filtrant d'origine humaine, conceptions nouvelles de l'hérédité tuberculeuse. — *Bull. de l'Acad. des Sc.*, 23 nov. 1925.
- Le nouvel aspect de l'hérédité tuberculeuse, rech. personnelles. — *Pédiatrie* n° 1, janvier 1927.
- Tuberculose et hérédité. Passage du virus filtrant tuberculeux de la mère au fœtus. — *Soc. Méd. Hôp. Lyon*, 8 déc. 1925, in *Lyon Méd.*, T. CXXXVII, n° 6, p. 169.
- Rôle présumé du virus tuberculeux filtrant dans la pathogénie de certaines hypotrophies du nourrisson né de mère tuberculeuse. — *Acad. de Méd.*, 23 mars 1926.
- Un nouvel aspect de l'hérédité tuberculeuse; recherches personnelles. — *Lyon Médical*, 26 déc. 1926, p. 731.
- Recherches expérim. sur le virus tuberculeux filtrant et son passage à travers le placenta. — *Acad. de Méd.*, 16 février 1926.
- Le virus tuberculeux filtrant et les acquisitions nouvelles sur l'hérédité tuberculeuse. — *Presse Médicale*, 5 janv. 1927, n° 2, p. 17.
- Intradermo-réaction à la tuberculine chez le cobaye inoculé avec le virus tuberculeux filtrant. — *C. R. Soc. de Biol. Lyon*, 16 nov. 1926.
- Durée de la période anté-allergique à la tuberculine chez les cobayes injectés de filtrats tuberculeux. — *Soc. Biol. Lyon*, 20 févr. 1928, in *Soc. Biol.*, t. XCVIII, p. 593.
- Intradermo-réaction à la tuberculine chez le cobaye infecté avec le virus filtrant tuberculeux. — *Soc. Biol. Lyon*, 15 nov. 1926.
- Essai sur l'hérédité du virus filtrant tuberculeux. — *Presse Méd.*, 16 juin 1928, p. 763.

F. ARLOING et THÉVENOT. — Etude de la résistance conférée au cobaye par le virus filtrant tuberculeux à l'égard de l'infection tuberculeuse expérimentale. — *Soc. Biol.*, 9 juin 1928, t. XCIX, p. 136.

ARMAND DELILLE. — Etiologie générale et caractère évolutif de la tuberculose chez l'enfant. — *Rev. Odont.* 1923, p. 223, 234.

— La fièvre de tuberculisation et son diagnostic chez l'enfant. — *Monde Médical*, 1924, p. 217, 224.

— Hérité tuberculeuse. Préservation de l'enfance contre la tuberculose. — *Vie Médicale* n° 4, 1927, p. 193.

ARMENGOL. — Contr. à l'étude de l'hérédité dans la tuberculose. — *La Clinica*, sept. 1926, p. 225, 228.

ARNOSSOFF. — A project for classification of the different forms of tuberculosis in children. — *Wrach. Gaz. Pétrograd*, 1923, XXVIII, 24-25.

ARONSON. — Standardization of tuberculin. — *Journ. of Laboratory and Clinical Medicine Saint-Louis*, nov. 1926, p. 169.

E. AUBERTIN. — Le développement de l'infection bacillaire chez l'homme. Le rôle du terrain. (Doin, Paris, 1924).

AUCHÉ et AUGISTRON. — Histologie de l'intradermo-réaction à la tuberculine chez le cobaye tuberculeux. — *Soc. Biol.*, 1910, t. LXVIII, p. 330.

AUCLAIR. — Essai sur la cause de la chronicité de la tuberculose et de quelques autres particularités de cette maladie. — *Presse Méd.*, 8 fév. 1930.

B

B. BAQUÉ. — Hygiène générale et tuberculose dans les oasis du Souf (Sahara Constantinois). — *Annales Inst. Past.*, t. I, f. 3, p. 250-261.

BARBIER. — Les formes aiguës initiales de la tuberculose chez les enfants. — *Rev. de la Tuberc.*, 1922, p. 387, 398.

- BARILARI. — El terreno heredo especifico y sus relaciones con la tuberculosis. — *La Prensa med. Argentina*, 21 avril 1920.
- BARTLETT et WOLLSTEIN. — Clinical type of tuberculosis in infancy, fr. Am. — *Pediatr. Soc. Albany N. Y.*, 1923, p. 399, 436.
- BELLONI. — La tuberculose congénitale. — *Médecina Italiana*, octobre 1926, n° 10.
- BENKER. — Les réactions tuberculiniques et leurs valeurs comparatives comme moyen de diagnostic. — *Interstate med. journ.*, déc. 1911.
- L. BERNARD. — Diagnostic de la tuberculose pendant la première année. — *Zeitschr. f. tub.*, t. III, f. 5, 1928, p. 376-378.
- Tuberculose et hérédité. — *Presse Médicale*, 24 mars 1928, n° 24.
- Pronostic de la cuti-réaction à la tuberculose, 21 avril 1912.
- L. BERNARD et BARON. — Influence des infections sur les réactions à la tuberculine. — *Presse Méd.* n° 20, 1912.
- L. BERNARD et R. DEBRÉ. — L'infection tuberculeuse du nourrisson et sa prophylaxie.
- L. BERNARD, DEBRÉ, LELONG. — La cuti-réaction tuberculinique chez les enfants vaccinés avec le B.C.G. — *Acad. de Méd.*, 5 oct. 1920 et *Ann. de Méd.*, 15 mai 1923.
- L. BERNARD, R. DEBRÉ et P. JACQUET. — La période anté-allergique. — *Annales de Méd.* n° 7, 1920, p. 132-137.
- BERNARD et NÉLIS. — Travaux français sur la filtrabilité du virus tuberculeux et problème de l'hérédité tuberculeuse. — *Persse Médicale*, 8 juin 1927, n° 46.
- BERNARD et PARAF. — Les formes curables de la tuberculose du nourrisson. — *Annales de Méd.*, juin 1926.
- BERG. — L'hérédité de la tuberculose. — *Thèse de Montpellier*, 1927-28.

- Considération sur la valeur des injections sous-cutanées de tuberculine faites dans un but diagnostique. — *Wiener med. woch.*, n° 27, 30 juin 1928, p. 865-872.
- BESREDKA. — Immunité locale (Masson, 1925).
- L. BETHOUX. — Anticorps tuberculeux et cuti-réaction à la tuberculine au cours des tuberculoses cutanées humaines. — *Soc. Biol.*, t. XCI, 5 juill. 1924, p. 329.
- BEZANÇON — Villemin et la notion de contagion dans l'infection tuberculeuse. — *Acad. de Méd.*, oct. 1927.
- BEZANÇON et PHILIBERT. — L'allergie tuberculinique. — *Paris Méd.*, 9 fév. 1924.
- BEZANÇON et DELARUE. — Granulie et granulation tuberculeuse. — *Presse Méd.*, 15 mars 1930.
- BIELING. — Recherches sur la nature de la tuberculine. — *Centralbt. f. Bakt.*, t. XCIII, p. 56, 1924.
- BIGELOW. — L'intradermo-réaction à la tuberculine dans la pneumonie. — *Presse Méd.*, 10 juin 1922, p. 508.
- BING et ELLERMANN. — Effets de certains phosphatides sur la toxicité de la tuberculine. — *Biochem Zeitschr.*, 1912, t. XLII, p. 289.
- BLOOMFIELD et MATEER. — Modifications de la sensibilité cutanée à la tuberculine pendant l'influenza épidémique. — *American review of tub.*, t. III, mai 1919, p. 166.
- BOCQUET. — La cuti-réaction à la période de généralisation tuberculeuse. — *Thèse de Paris*, 1922.
- BOISSEVAIN et SCHAEFER. — Attempts to produce skin hypersensitiveness with non acid fast tubercle bacilli. — *American rev. of. tub.*, t. XVI, déc. 1927, p. 749-759.
- A. BONNET. — Etude de l'infection tuberculeuse dans les oasis de Tidikelt par la cuti-réaction à la tuberculine. — *Bull. Soc. path. exot.*, t. XII, 9 juill. 1919, p. 353.
- A. BOQUET et NÈGRE. — Sur la sensibilité à la tuberculine des lapins soumis à des injections de bacilles tuberculeux morts. — *Soc. Biol.*, t. LXXXVIII, 21 avril 1923, p. 1013.

- De l'hypersensibilité aux tuberculines et aux bacilles tuberculeux dans la tuberculose expérimentale. — *Ann. Inst. Past.*, t. XL, janv. 1926, p. 11 à 43.
- A. BOQUET, NÈGRE et VALTIS. — Sur l'action sensibilisante et immunisante des filtrats d'exudats bacillifères. — *Soc. Biol.*, t. XCIV, 30 janv. 1926, p. 135.
- Sur la sensibilité à la tuberculine conférée au cobaye par des doses faibles de B.C.G. — *Soc. Biol.*, 19 oct. 1929, p. 318, t. CII.
- BORREL. — Bacilles tuberculeux et para-tuberculeux. — *Bull. Inst. Past.*, 30 mai 1904.
- BORREL, BOEZ et DE COULON. — Virulence du bacille tuberculeux et toxicité de la tuberculine. — *Soc. Biol. Strasbourg*, 12 juillet et 23 nov. 1923.
- BORREL, SATA, WOLFF et KROMPECHER. — Sensibilité à la tuberculine conférée par les bacilles tuberculeux morts. — *Ann. Inst. Past.*, 1900, n° 14, p. 723.
- BOUQUET. — Tuberculose et hérédité. — *Monde Médical*, n° 700, janvier 1927.
- Le problème de l'hérédité tuberculeuse. — *Le Monde Médical*, n° 714, 1^{er} sept. 1927.
- BOUYEYRON. — Action des oxydants sur la tuberculine. Action des réactifs précipitants sur la tuberculine. — *Soc. Biol.*, t. LXXXVII, 10 et 24 juin 1922, p. 58 et 236.
- Augmentation considérable des réactions à la tuberculine par addition d'adrénaline et action antagoniste de la quinine et d'autres substances. — *Soc. Biol.*, t. LXXXV, 12 nov. 1921, p. 834.
- BRETON et HURIEZ. — A propos de la sensibilité des tuberculeux à l'insuline dépistée par l'intradermo-réaction. — *Soc. Biol. Lille*, 22 avril 1929.
- BRETON, MINET, CALMETTE. — Réaction tuberculinique par absorption rectale. — *Soc. Biol.*, t. LXIV p. 163.
- BRINDEAU et CARTIER. — Contribution à l'étude de la tuberculose héréditaire. — *Bull. Acad. Méd.*, t. CI, 18 juin 1929, p. 712.

- BROKMAN et PROKOPOWICZ-WIERZBOWSKA. — Recherches sur les conditions d'apparition de la cuti-réaction à la tuberculine. — *Soc. polonaise biol.*, 25 mars-12 avril 1925, in *Soc. Biol.*, t. XCIII, p. 1525.
- CAFFARENA et MORANDO. — Contributo alla conoscenza dell' azione dei sieri sulla tubercolina nella cuti-reazione dei bambini — *Pediatria*, t. XXXIII, n° 6, mars 1925.
- A. CALMETTE. — L'ophalmo-réaction à la tuberculine. — *Acad. des Sciences*, 17 juin 1907, n° 144, p. 1324.
- L'Infection bacillaire et la tuberculose chez l'homme et chez les animaux (Masson, éditeur, Paris, 1927, 3° édition)
- Le virus tuberculeux, granulémie prébacillaire et bacilliose. — *Presse Méd.*, 19 mars 1930
- A. CALMETTE et DE POTTER. — Sur le titrage (standardisation) des tuberculines. — *Ann. Inst. Past.*, t. XL, mai 1926, p. 363.
- A. CALMETTE, VALTIS et LACOMME. — Infection transplacentaire par l'ultra-virus tuberculeux et hérédité tuberculeuse. — *Ann. Inst. Past.*, oct. 1928.
- Sur la transmission intra-utérine du virus tuberculeux de la mère à l'enfant. — *Acad. des Sciences*, t. CLXXXIII, 15 nov. 1926, p. 835.
- P. CARNOT, H. BÉNARD, E. BIANCANI et AZERAD. — Action empêchante locale de l'irradiation par les rayons ultra-violets sur les réactions cutanées à la tuberculine. — *Soc. Biol.*, t. XCVI, 2 avril 1927, p. 915.
- CLÉMENT. — Cuti-réaction à la tuberculine et vaccination anti-tuberculeuse. — *Soc. péd. Paris*, 10 juil. 1928.
- COFINO UBICO. — La sensibilité à la tuberculine chez les enfants ayant ingéré du vaccin B.C.G. — *Thèse de Paris*, 1929.
- COMBY — Cuti ou intradermo-réaction à la tuberculine. — *Soc. Méd. des Hôp.*, 29 août 1910; *Soc. Pédiatrie Paris*, 18 juin 1929.
- COMPTE-RENDU du Congrès de la tuberculose à Rome en 1928. — *Presse Méd.*, 24 oct. 1928.

- COULAUD. — La cuti-réaction pendant la période menstruelle chez les tuberculeuses apyrétiques. — *Soc. Méd. des Hôp.*, 11 fév. 1921.
- Corps thyroïde et tuberculose. — *Thèse de Paris*, 1922.
- Bacilles morts et réactions tuberculiniques. — *Soc. Biol.*, t. LXXXIX, 24 nov. 1923, p. 1023.
- Absence de réactions tuberculiniques au cours de la tuberculose torpide du lapin. — *Soc. Biol.*, t. XC, 12 janv. 1924, p. 6.
- COUVELAIRE. — L'enfant issu de mère tuberculeuse. — *Académie de Méd.*, 23 nov. 1926.
- CORNILLON. — L'intradermo-réaction à la tuberculine. — *Thèse de Paris*, 1912.
- CRAWFORD. — Sensibilité à la tuberculine conférée par les bacilles tuberculeux morts. — *Journ. Amer. Rev. Of Vet. Med. Assoc.*, 1923, t. LXIV, p. 228.
- Sensibilisation à la tuberculine causée par des organismes acido-résistants chez les cobayes. — *Journ Amer. Vet. Med. Assoc.*, août 1926, p. 579.

D

- DANIEL (Charles). — Contribution à l'étude de la valeur diagnostique et pronostique de la tuberculine chez le nourrisson. — *Thèse de Paris*, 1912.
- DEBRÉ, A. BLOOMFIELD, J. MATEER. — Disparition de la cuti-réaction à la tuberculine pendant l'épidémie de grippe. — *Soc. Biol.*, t. LXXXI, 1918, p. 913.
- DEBRÉ, H. BONNET. — L'intradermo-réaction à la tuberculine au cours de la tuberculose expérimentale du cobaye. — *Soc. Biol.*, t. LXXXVI, 4 mars 1922, p. 485.
- DEBRÉ et JACQUET. — Le début de la tuberculose. La période anté-allergique. — *Ann. de Méd.*, 1920.
- DEBRÉ et PAPP. — Sur la cuti-réaction à la tuberculine au cours de la rougeole et de la rubéole. — *Soc. Biol.*, t. XCV, 5 juin 1926, p. 29.

- DEBRÉ, PARAF et DAUTREBANDE. — La période anté-allergique de la tuberculose. — *Ann. de Méd.*, 1921.
- DEBRÉ et JOANNON. — La forme placide de la tuberculose du nourrisson. — *Ann. de Méd.*, avril 1922, p. 320.
- DEBRÉ et LAPLANE. — La cuti-réaction au cours de la tuberculose; évolution mortelle du nourrisson. — *Rev. de la Tubercul.*, 1922, p. 349, 357.
- Le nouveau-né issu de parents tuberculeux. — *Nourrisson*, 1922, p. 249, 270
- DEBRÉ et LELONG. — Différents aspects de l'hérédité tuberculeuse. — *Annales de Médecine*, mars, juin, octobre, novembre 1925.
- 1° Mémoire: La contamination intra-utérine paucibacillaire; 2° Mémoire: L'hérédité de terrain; 3° Mémoire: L'enfant issu de parents tuberculeux, la mortalité; 4° Mémoire: L'enfant issu de parents tuberculeux, sa croissance, sa résistance aux maladies. — *Ann de Méd.*, mars, juin, octobre et novembre 1925.
- Différents aspects de l'hérédité tuberculeuse. L'hérédité de terrain. — *Ann. de Méd.*, juin 1925, T. XVII, n° 6.
- G. DECRESSAC et A. JACQUEMIN. — Contribution à l'étude de la cuti-réaction à la tuberculine chez les opérés. — *Soc. Biol.*, t. XCI, 28 juin 1924, p. 272.
- DE GROER, S. PROGULSKI, Fr. RELICH — Sur la provocation artificielle de la sensibilité à la tuberculine. — *Soc. polonaise de Biol.*, 26 janvier 1926; *Soc. Biol.*, t. XCIV, p. 356.
- DE JONG et DOORENBOS. — Sur l'action de la tuberculine de Koch. Le pouvoir sensibilisant de l'ancienne tuberculine de Koch. — *Tijdschr. V. vergeligk. jeneesk.*, t. X, f. 4, 1924.
- DE JONG et MARTIN. — Résultats des cuti-réactions à la tuberculine faites dans un service de dermatologie. — *Revue de Tubercul.*, t. VI, n° 2, mars 1925, p. 250.

- DELAMARE. — Etude sur la cuti-réaction. — *Ann. de Méd.*, 1926.
- DE POTTER. — Réactions tuberculiniques avec des mélanges de tuberculine et de sérums. — *Soc. de Biol.*, 29 mai 1926.
- Sensibilis. locale aux protéines non spécifiques prod. par la tuberculine chez les tuberc. — *Soc. de Biol.*, 27 mars 1926.
 - Indradermo-réactions simultanées à la tuberculine et à diverses substances non spécifiques chez les sujets tuberculeux. — *Soc. de Biol.*, 27 mars 1926.
 - Sur les propriétés antigènes et réactionnelles des tuberculines. — *Revue belge de la tuberc.*, n° 1, 1928.
- DE SANCTIS. — Comportement de l'ultra-virus dans l'organisme des cobayes. — *Soc. Biol.*, 2 mars 1929, p. 627, t. C.
- DIÈNES et SCHOENHEIT. — The reproduction of tuberculin hypersensitiveness in guinea-pigs with various protein substances. — *American rev. of tuberc.*, t. XX, juil. 1929, p. 92-105.
- DIETRICH. — Essai comparatif des tuberculines de provenances diverses. — *Deutsche med. woch.*, 14 avril 1921, p. 406.
- DREYER et WOLLUM. — Titration de la tuberculine par la méthode de précipitation. — *Lancet*, 15 nov. 1924, p. 1003.
- DU FAYET DE LA TOUR. — De l'anergie tuberculinique chez les tuberculeux. — *Thèse de Paris*, 1922.
- DUJARDIN et DESCAMPS — L'allergie, une constituante du terrain. Etude pathogénique et thérapeutique. — *Arch. de Méd. expér.*, mars 1925.
- Influence d'une sensibilisation expérimentale sur l'allergie et les hétéro-allergies. — *Ann. Soc. Royale des Sciences méd. et natur.*, Bruxelles, juin 1924.
- DUJARDIN et DUPREZ. — Allergie dans la syphilis et la tuberculose. — *Ann. Méd.*, août 1923.
- DUJARRIC DE LA RIVIÈRE. — Mécanisme des cuti-réactions (Legrand, éditeur, Paris 1929).

- LASAR DUNERER. — De l'inhibition de la réaction à la tuberculine par le sérum, les liquides de transudats et d'exsudats.
- DUNN. — Transmission de la tuberculose. — *South. Med. Journ.*, sept. 1926, p. 657, 662.
- DURAND, KOURILSKY, BENDA. — Forme éphémère curable de la tuberculose chez le cobaye après inoculation du virus filtrant. — *Soc. de Biol.*, 4 déc. 1926.
- Possibilité d'une étape abacillaire mais virulente en période latente de tuberculose. — Etape anté-bacillaire virulente au début ou au cours de l'évolution de la tuberculose pulmonaire. — *Soc. Biol.*, 2 juin 1928.
- DURAND et VAUDREMER — Hérité tuberculeuse. — *Soc. de Biol.*, 31 mai 1924.
- DUVAL (Marguerite). — Contribution à l'étude de l'intra-dermo-réaction à la tuberculine chez l'enfant et le nourrisson. — *Thèse Montpellier*, 1912.

E

- EBERSON. — Studies in tuberculosis immunity. Diagnose and sensitising properties of some new derivatives of tuberculin. — *Amer. Journ. of tuberc.*, t. X, fév. 1925, p. 681-717.
- ELOIRE. — Conservation de la tuberculine diluée. — *Recueil méd. vétér.*, 15 avril 1922, p. 200.
- ESCHERICH. — *Jahr. f. kinderheilk*, 1892, t. XXXIII, p. 369.
- ENTZ. — *Wien. Klin. Woch.*, 1908, n° 12, p. 379.

F

- FAVERO. — Sul meccanismo della reazione alla tubercolina. — *Nuova veter.*, 1923.
- FAVERO et GRIFFIGNANI. — Influenza della tubercolina sulle bacillemie nella tubercolosi bovina. — *Nuova veter.*, 15 janv. 1925.

FERRAN. — Les mutations bacillaires, in-8°, 79 p. (Imp. Le Renaissance, Barcelone).

— Notes relatives aux aptitudes saprophytes du bacille de la tuberculose. — *Acad. des Sciences*, 6 août 1897.

FERRAND et LEMAIRE. — Examen microscopique d'une coupe de cuti-réaction à la tuberculine. — *Presse Méd.*, 28 sept. 1907.

FICHEZ, AUBERTIN et FONTAN. — Injections sous-cutanées de fortes doses de tuberculine oxydée et non oxydée chez des cobayes normaux; variations du taux des éosinophyles. — *Soc Biol.*, t. LXXXVII, 16 déc. 1922, p. 1280.

FINZI. — Sulla natura della reazione alla tubercolina e sulla trasmissione ereditaria anticorpi antitubercolari. — *Nuovo Ercolani*, 1917, n° 4.

FISCHL. — Etude expérimentale de l'allergie et de l'immunisation. — *Zeitsch. tuberk. bd.*, XLIII, Heft 3, p. 218, 1925.

H. FOLEY, DESANGLES, BROUARD, LEBLANC et CEARD. — Recherches sur l'infection tuberculeuse par la cuti-réaction à la tuberculine chez les Juifs du Sahara, du Mزاب, de Béni-Ounif et de Figuig, et chez les musulmans de Colomb-Béchar. — *Ann. Inst. Past.* 1922.

FREY. — Quelques observations relatives à la tuberculisation et à la prévention à la tuberculose. — *Journ. amer. veter. med. ass.*, juill. 1921.

FRIEDRICH SCHILF. — Tuberkulin-reaktion und C-vitamin. *Centralbl. f. Bakt.*, t. XCI, p. 512, 1924.

G

GARRIGUES. — Les variations morphologiques du bacille tuberculeux et le problème de l'hérédité tuberculeuse. — *La Médecine Intern.*, n° 10, octobre 1927, p. 366.

GAVET (Louis). — De l'influence de certaines affections et de l'état de gestation sur les réactions à la tuberculine et en particulier sur l'intradermo-réaction. — *Thèse de Paris*, 1912.

- GAZEAU. — Rougeole et tuberculose. Réactions tuberculiniques. — *Thèse de Paris*, 1910.
- GIRAUD. — Les données actuelles sur la question de l'hérédité tuberculeuse. — *Marseille Médical*, 64^e année, n° 5, 15 février 1927, p. 185.
- GITTINS, LUTHROP et ANDERSON. — La tuberculose infantile. — *Journ of Amer. med. ass.*, t. LXXXIX, n° 17, 22 oct. 1927.
- GOUSARTCHIK. — Sur le titrage de la tuberculine à l'œuf. — *Soc. Biol.*, t. XCV, 4 déc. 1926, p. 1424.
- GRIFFITHS. — Tuberculin is it a specific. — *British med. journ.*, 7 mai 1927.
- GRUNBERG. — Hérité et tuberculose. — *Thèse de Paris*, 1912.
- R. GUÉGUEN. — L'infection tuberculeuse révélée par la cuti-réaction à la tuberculine chez les indigènes musulmans du Gourara (Sahara Oranais). — *Arch. Inst. Past. d'Algérie*, t. II, 1924, p. 468-471.

H

- HAMBURGER. — *Wiener Klin. Woch.*, 1908, t. XXI, p. 381.
- HANOUNE. — Allergie dans la syphilis et en particulier dans la syphilis de l'indigène algérien. — *Thèse d'Alger*, 1927.
- HUC, FITTE et DE WILLIENCOURT. — Les cuti-réactions locales à la tuberculine; leur valeur diagnostique et pronostique. — *Soc. de Pédiatrie de Paris*, 9 juillet 1929.

I

- IMBERT. — Valeur pronostique de la cuti-réaction chez les adultes tuberculeux. — *Thèse de Paris*, 1914.

J

- A. JOUSSET. — Etude de la tuberculine. — *Revue de la Tub.*, 2^e série, t. XI, f. 5, juil. 1915.

- La cuti-réaction à la tuberculine. — *Journ. Méd. Franç.*, sept. 1922.
 - Cuti-réaction chez l'adulte. Valeur diagnostique, l'anergie accidentelle. — *Soc. Méd. des Hôp.*, 1927, p. 834.
 - Valeur diagnostique des cuti-réactions à la tuberculine chez l'adulte. Les réactions ultrapositives. — *Progrès Méd.*, 1926, p. 697.
 - Traitement de la tuberculose par l'allergine. — *Presse Méd.*, 16 mars 1929.
 - Significations générales des réactions tuberculiniques. — *Bull. Acad. Méd.*, 25 mai 1915, p. 634.
- JEANNET. — L'anergie au cours de la grossesse. — *Thèse de Paris*, 1920.
- JOSEPH. — De la cuti-réaction et son dosage intra-cutané. — *Deutsche Med. Woch.*, 11 août 1921.
- F.-MC. JUNKIN. — Tuberculin hypersensitiveness in non tuberculous guinea-pigs induced by injections of bacillus-free filtrates. — *Journ. of exp. med.*, t. XXXIII, f. 6, p. 751-762, juin 1921.

K

- W.-K. KAISER. — A propos de l'obtention artificielle d'une sensibilité accrue vis-à-vis de la tuberculine. — *Zeitschr. f. tuberk.*, t. L, f. 4, 1928, p. 329-333.
- KELLER (Fr.). — Essais de sensibilisation du cobaye à la tuberculine par les moyens non spécifiques. — *Zeitschr. f. Hyg.*, t. CVIII, p. 787, 1928.
- KEPINOW et METALNIKOW. — Glande thyroïde et sensibilité des animaux à la tuberculine. — *Soc. Biol.*, t. LXXXVII, 24 juin 1922, p. 210.
- KESAWA PAI. — The relation between the complement fixation test and the cutaneous tuberculin test in the diagnostic of tuberculous infection. — *Trans. South India Branch British Med. Ass.*, t. XVIII, 1928, p. 1.

HENRI KOCH. — Sur le problème de la tuberculine. — *Wiener klin. woch.*, t. XLI, n° 14, 1924, p. 481, et 18 fév. 1928, n° 8, p. 255-256.

KOENINGSFELD. — Recherches expérimentales sur la cuti-réaction à la tuberculine. — *Centralbl. f. Bakt.*, t. CVI, 1928, p. III.

KORTEWEG. — L'allergie, comme explication du développement de l'infection tuberculeuse chez l'homme et chez l'animal d'expérience. — *Ned. Tijdschr. v. gen.*, 1^{re} partie, 1925, p. 2672.

KRANKALS. — Influence des processus fébriles sur la tuberculino-réaction. — *Münch. med. woch.*, avril 1920.

KRAUSE et WILLIS. — The influence of the frequently repeated re-infection on allergy and immunity in tuberculosis. — *Amer. rev. of tub.*, t. XIV, p. 316.

L

LACOMME. — Transmission du virus tuberculeux de la mère à l'enfant. — *Presse Méd.*, 10 nov. 1926, p. 1409, 1411.

LAFITTE-DUPONT et MOLINIER. — La rhino-réaction à la tuberculine. — *Soc. Biol.*, 1908, t. LXIV, p. 702.

LAMY. — La valeur de l'intradermo-réaction à la tuberculine. — *Soc. péd. de Paris*, 18 juin 1929.

LANDOUZY et LAEDERICH. — Etude exp. de l'hérédité tuberculeuse. — *Presse Méd.*, oct. 1911.

LANDOUZY et Hipp. MARTIN. — Faits cliniques et expérimentaux pour servir à l'histoire de l'hérédité tub. *Revue de Médecine*, 1883.

B. et E. LANGE. — Réaction de l'organisme tuberculeux à l'inoculation intra-cutanée des saprophytes acidorésistants et de leurs tuberculines. — *Deutsche med. woch.*, 23 fév. 1922, p. 248.

LAUMONIER. — Allergie et anergie. — *Gazette des Hôpitaux*, 21 nov. 1921.

- R. LAUTIER. — Sur un nouveau mode de cuti-réaction à la tuberculine chez l'homme. — *Soc. Biol.*, t. LXIV, p. 91, 7 janv. 1908.
- LELONG. — L'enfant issu de parents tuberculeux. Etude critique de l'hérédité. — *Thèse de Paris*, 1925.
- LELONG et RIVALIER. — Syphilis et tuberculose. — L'anergie syphilitique. — *Soc. Biol.*, t. LXXXVIII, 10 fév. 1923, p. 327.
- LEVENT. — La forme filtrante du germe tuberculeux. — *Gazette des Hôp.*, 23 mars 1929.
- LIGNIÈRES. — Sur un mode nouveau de produire chez l'homme tuberculeux les réactions de la peau à l'aide de la tuberculine. — *Centralbl. f. bakt., I. Origin.*, t. XLVI, 10 mars 1908, p. 373-377.
- LEMAIRE. — Recherches sur la cuti-réaction, en particulier chez les enfants. — *Revue de la Tuberc.*, 1908.
- LEREBOULLET et LELONG. — La tuberculose en 1929. — *Paris Méd.*, 6 janv. 1930.
- LEREBOULLET et MACÉ DE LÉPINAY. — Résultats des cuti-réactions à la tuberculine pratiquées sur 150 enfants. — *Bull. et Revue de la Soc. Méd. des Hôpit.*, 25 mars 1909.
- LEREBOULLET. — Tuberculose infantile et infections associées. — *Progrès Méd.*, 1923, p. 545, 548.
- Tuberculose infantile et hérédité. — *Progrès Méd.*, 1923, p. 49, 53.
- LESBOUYRIES. — De la réaction à la tuberculine chez le chien. — *Bull. Acad. vétér. de France*, 29 février 1924, p. 124-126.
- LESBOUYRIES et METZGER. — Spécificité de la tuberculine. *Bull. Acad. vétér. de France*, mars 1929.
- LONG et SEIBERT. — On the nature of tuberculin. — *Amer. rev. of tub.*, t. XIII, 1926, p. 393.

M

- MAINOT. — Hérédité tuberculeuse. Préservation de l'enfance contre la tuberculose. — *Vie Médic.* n° 4, 1927, p. 163.

- MALHERBE et FORTUNEAU. — Recherches expérimentales sur l'hérédité tuberculeuse. — *Paris Méd.* 1922, t. XLV, p. 237, 240.
- MANTOUX (Ch.). — L'intradermo-réaction à la tuberculine. — *Acad. des Sciences*, 1908, t. CXLVII, p. 355; *Soc. Biol.*, 1909, t. LXVII, p. 54, 436, 665.
- MARFAN. — La tuberculose dans la première enfance. — *Nourrisson* 1924, p. 153, 174.
- La cuti-réaction à la tuberculine. Sa valeur pour le diagnostic de la tuberculose des enfants du premier âge. — *Nourrisson*, janvier 1924, p. 9.
- Les enseignements de la cuti-réaction. L'immunité antituberculeuse. — *Nourrisson*, mars 1924, p. 73.
- MEDOWICKZ. — Des rapports entre l'allergie et le système nerveux végétatif. — *Vratchbnaïa Gazeta*, 1925, in *Presse Méd.*, 1925.
- METCHNIKOFF, BURNET et TASSAREVITCH. — Recherches sur l'épidémiologie de la tuberculose dans les stepes des Kalmouks. — *Ann. Inst. Past.*, nov. 1911, n° 11.
- MIOCHE. — Etude sur la cuti-réaction à la tuberculine dans l'enfance. — *Thèse de Paris*, 1919.
- MOLLER. — *Munch. med. woch.*, 1908, t. LV, p. 2324.
- MORO. — Des efforts de défense lors du foyer pulmonaire primaire et de leur signification quant à la positivité et au caractère de la réaction à la tuberculine. — *Soc. Sciences nat. et méd. de Heidelberg*, 30 oct. 1928.
- Ueber eine diagnostisch verwertbare reaktion der Haut auf Einreibung mit Tuberkulinsalbe. — *Münch. med. Woch.*, 1908, n° 5, p. 216.
- MORO et KELLER. — Allergie cutanée tuberculeuse après inoculation simultanée de tuberculine et de lymph variolique. — *Presse Méd.*, 1925.
- MUCH (Hans). — Nature de la tuberculine. — *Deutsch. Med. Woch.*, 1920, p. 845.

N

- NASTA, JOVIN et BLECHMANN. — Diminution de la sensibilité à la tuberculine chez le cobaye tuberculeux soumis à l'irradiation par les rayons X. — *Soc. roum. de biol.*, 31 janvier 1929., in *Soc. Biol.*, t. C, p. 906.
- NATTAN-LARRIER — L'hérédo-tuberculose. Leçon clinique Tarnier (Vigot frères, édit.).
- NÉLIS. — Intradermo-réaction au filtrat d'une culture de bacilles tuberculeux chez l'enfant issu de parents tuberculeux. — *Soc. Biol.*, t. XCVII, 26 août 1927, p. 681.
- Apparition et durée de l'intradermo-réaction tuberculinique chez le cobaye adulte après ingestion de B.C.G. — *Soc. Biol.*, t. XCVII, 26 nov. 1927, p. 1453.
- NICOLAS, FAVRE et CHARLET. — Résultats des cuti-réactions à la tuberculine chez les syphilitiques. — Congrès derm. de Rome, 1912.
- NOBÉCOURT. — Tuberculose chez des enfants vaccinés préventivement par le B.C.G. pendant les premiers jours de la vie. — *Soc. Pédiatrie Paris*, 20 mars 1928.
- Les réactions cutanées à la tuberculine négatives dans les réactions de l'appareil respiratoire chez les enfants. — *Pathologie Infant.*, mars 1922, p. 33.
- NOBÉCOURT et FORGERON. — Disparition de la cuti-réaction à la tuberculine pendant la scarlatine et la coqueluche. — *Arch. des maladies des enfants*, 1922, p. 394.
- NOBÉCOURT et PARAF. — Influence de l'accouchement sur la cuti-réaction à la tuberculine. — *Presse Méd.*, 1920, n° 28, p. 133.
- Sur la tuberculose du premier âge, comment se présentent les nourrissons tuberculeux. — *Paris Médic.*, 1923, p. 18, 21.
- NOBEL. — Tuberkulin-anergie. — *Soc. des méd. de Vienne*, 12 avril 1929.

O

- OKELL et PARISH. — The standardization of tuberculin. — *British journ. exp. pathol.*, t. XII, juin 1927, p. 170.
- OLBRECHTS. — Une enquête au moyen de la cuti-réaction à la tuberculine dans la clientèle infantile d'un dispensaire anti-tuberculeux. — *Rev. belge de la tuberculose*, juill. 1925.
- ONETTO. — L'hérédité de la tuberculose. — *Le Progrès Médical*, n° 30, 28 juillet 1928, p. 1231.
- OPPENHEIM. — Uréthro-réaction à la tuberculine. — *Wiener klin. woch.*, 1908, n° 21, p. 1294.
- OPPERT. — La cuti-réaction à la tuberculine. Etude critique, anatomo-pathologique et clinique. — *Thèse de Paris*, 1908.
- OKELL, PARISH, BRIEN, DREYER, VOLLUM, CUMMINS et BRIXTON. — Tirage du principe actif de la tuberculine et le « precipitine test » — *The Lancet*, t. CCX, 27 février 1926.

P

- PAISSEAU, VALTIS et SAENZ. — Importance de l'étude des éléments filtrables dans la pathogénie et le diagnostic de la tuberculose. — *Presse Méd.*, 9 fév. 1929.
- PAISSEAU et OUMANSKY. — Tuberculose ganglionnaire curable du cobaye. — *Presse Méd.*, 1^{er} févr. 1930.
- PANAITESCO et NASTA. — La cuti et l'intradermo-réaction à la tuberculine au cours des différentes formes cliniques de la tuberculose. — *Soc. Biol.*, t. CI, p. 971.
- PARAF. — Cuti-réactions en série au cours de la deuxième enfance. — *Rev. de la Tub.*, t. IX, juin 1928, p. 426.
- PARISOT et SALEUR. — Résultats de la vaccination de 443 jeunes sujets prémunis par le B.C.G. (voie sous-cutanée). — *Presse Méd.*, 29 janv. 1930.

- PETROFF. — Immunological studies in tuberculosis. Further observations on skin hypersensitiveness in experimental tuberculosis. — *Journ. of Immun.*, t. IX, juil. 1924, p. 309.
- Sensibilité à la tuberculine conférée par les bacilles tuberculeux morts. — *Amer. rev. of tub.*, 1923, t. VII, p. 412.
- PETROFF et STEWART. — Immunological studies in tuberculosis concerning allergic reactions obtained in animals sensitized with killed bacilli. — *Journ. of immun.*, t. X, juil. 1925, p. 677.
- PEYRER. — La sensibilité à la tuberculine dans les affections rhumatoïdes. — *Wiener Med. Woch.*, 29 sept. 1928, p. 1151.
- PFANDLER. — Examen microscopique d'une coupe de papule de cuti-réaction à la tuberculine. — *Münch. med. woch.*, 1907, t. LIV, p. 1417.
- PICK et DAELS. — Examen microscopique d'une coupe de cuti-réaction à la tuberculine. — *Med. Klin.*, 1908, t. IV, p. 58.
- PINNER. — Modern concepts in the pathologie of tuberculosis. — A note on exsudative and productive processes in pleural tuberculous infection. — *Amer. rev. of tub.*, t. XVIII, juin 1928, p. 601-627.
- VON PIRQUET. — *Deutsche med. woch.*, 23-30 mai 1907. — La réaction tuberculinique, *Arch. of pediatrics*, mars 1910, p. 161.
- Sur les relations qui existent entre la tuberculino-réaction et la réaction vaccinale précoce. — *Bull. et Mém. Soc. Med. des Hôp. de Paris*, 18 décembre 1908, p. 809.
- PLA Y ARMENGOL. — Contribution à l'étude de l'hérédité dans la tuberculose. — *Bruxelles Médical*, 1927, p. 846.
- POPPER, ILOBOSIANO et RAILEANO. — Intradermo-réaction avec filtrat tuberculeux chauffé chez les enfants nouveau-nés. — *Soc. roumaine de Biol.*, mars 1927, in *Soc. Biol.*, t. XLV, p. 1235.

- POPPER et RAILEANU. — Intradermo-réaction au filtrat inactivé chez les cobayes. — *Soc. roumaine biol.*, 2 fév. 1928, in *Soc. Biol.*, t. XCVIII, p. 1073.
- POTTENCHER. — The interpretation of clinical pulmonary tuberculosis in terms of allergy. Koch's phénomène. — *Amer. rev. of tub.*, t. XVI, sept. 1927, p. 245-255.
- PRIOBOIANO et LACOMME. — Sur la présence d'éléments filtrables (ultra-virus) dans le lait de femme tuberculeuse. — *Soc. Biol.*, t. C, 9 fév. 1929, p. 402.
- PROTEAU. — Enquête sur la tuberculose par les cuti-tuberculiniques dans un camp de miséreux de l'annexe de Géryville (Hauts-Plateaux Oranais). — *Arch. Inst. Past. Algérie*, t. II, juin 1924, p. 200-203.

R

- REGNER (Gust.). — Expériences relatives aux épreuves conjonctivales et intra-cutanées à la tuberculine. (Brochure Stockholm, 1920).
- RIBADEAU-DUMAS. — L'infection tuberculeuse transplacentaire. — *Revue Franç. de Pédiatrie*, t. III, n° 3, 1927.
- RICCIARDI. — Sul comportamento della cuti-reazione alla tubercolina in rapporto alla vaccinazione jennériana. — *Pediatria*, t. XXXIV, f. 8, p. 421, 15 avril 1926.
- RIVALIER, REILLY, CAMBESSEDÈS et DELALANDE. — L'allergie typhique. Son rôle dans la vacinothérapie et la vaccination préventive contre la fièvre typhoïde. — *Gazette des Hôp.*, 5 et 12 avril 1930.
- ROCCO JEMMA. — Le diagnostic de la tuberculose infantile. La prédisposition héréditaire spécifique. — *Revue de la Tub.*, décembre 1928.
- RONDONI. — Action de la tuberculine sur le cœur isolé du cobaye; contribution à l'étude du mécanisme d'action de la tuberculine. — *Boll. inst. sierot. milanese*, août 1922.

- ROPKE (Margarete). — Le danger de la tuberculose dans la première enfance. — *Beitr. z. klin. tuberk.*, t. LIV, 1923, p. 252.
- ROSSI. — Nouvelles acquisitions en tuberculose. — *Rev. vétér. et journ. de méd. vétér.*, juin-juil. 1929.
- Présence de l'ultra-virus tuberculeux dans le sang des bovins réagissant à la tuberculine. — *Soc. bio.*, t. CI, 22 juin 1929, p. 638.
- RUBENS-DUVAL. — Examen microscopique d'une coupe de papule de cuti-réaction à la tuberculine. — *Thèse de Paris* 1908.
- RUPPEL et JOSEPH. — Action comparée des diverses tuberculines sur les animaux sains et les animaux tuberculeux. — *Zeitsch. f. Immun.*, 1914, t. XXI, p. 277.
- RUTR VORIES. — Incidence of tuberculous infection in children from rural districts. — *Amer. journ. of Public Health*, t. XVIII, 1928, p. 1006.

S

- SABOURIN. — Quelques observations sur l'hérédité de la tuberculose. — *Presse Médicale*, 17 juin 1915.
- A. SAENZ. — Contribution à l'étude des éléments filtrables du virus tuberculeux. Transformation in vivo de l'ultra-virus non tuberculigène en bacilles virulents tuberculigènes. — *Soc. Biol.*, t. C, 2 mars 1929, p. 629.
- H. SALEUR et M. MOSINGER. — Cuti-réactions tuberculiniques et modifications cutanées. — *Soc. biol. de Nancy*, 24 avril 1928, in *Soc. Biol.*, t. XLVIII, p. 1356.
- SALOMON et VALTIS. — Action des sérums normaux et anti-tuberculeux sur les réactions tuberculiniques chez les tuberculeux. — *Soc. Biol.*, t. XCIV, 17 oct. 1926, p. 965.
- SAMITCA. — Contribution à l'étude de la cuti-réaction à la tuberculine chez l'enfant; sa valeur diagnostique et pronostique. — *Thèse de Paris*, 1927.

SCHOEDER. — Bovidés réagissant à la tuberculine sans lésions. *Journ. Amer. vet. med. ass.*, fév. 1924.

SCHWAB. — Vagino-réaction à la tuberculine. — *Münch. med. woch.*, 1908, t. LV, p. 1609.

F.-B. SEIBERT. — The chimical composition of the active principle of tuberculin; the fractionnal heat coagulation of the protein of tuberculin, the isolation in cristallin form and identification of the active principe of tuberculin. — *Amer. rev. of tub.*, t. XVII, avril 1928, p. 394.

SELTHER. — De la nature de la réaction à la tuberculine. — *Zeitschr. f. Immun.*, t. XXXII, 18 août 1921, p. 325-359.

— La signification de l'allergie. — *Presse Méd.*, 1922.

— Action des bacilles de Koch tués. — *Zeitschr. f. hyg.*, t. XCV, 1922, p. 232.

— L'importance de la tuberculine pour le diagnostic et le traitement de la tuberculose (en russe). — *Voprossy touberkouljoza*, t. V, n° 4, 1927, p. 13-19.

— La valeur de la tuberculine pour le traitement et le diagnostic de la tuberculose. — *Bonn. Niederrh. gesellsch. f. Nat. und Heilkunde*, séance du 7 février 1927.

E. SERGENT. — Les horizons nouveaux de la phtisiologie. — *Revue de la tuberc.*, août 1929.

SERGENT, DURAND et BENDA. — Tuberculose transplacentaire; tuberculisation du cobaye après inoculation du sang du cordon. — *Soc. Biol.*, 2 juin 1928.

SOLIS-COHEN. — Hypersensitiveness to tuberculin as determined by intracutaneous injection of different dosages. — *Journ. of infancy diseases*, t. XX, mars 1917, p. 233.

SONS, MIKULICZ et RADECKI. — De la spécificité de la réaction tuberculinique. — *Deutsche med. woch.*, 30 janv. 1921, p. 735.

SOSSI. — Sur la nouvelle intradermo-réaction tuberculinique de BRUNO TRAMBUSTI. — *Minerva medica*, t. II, n° 3, 18 août 1929.

- P. SPEHL. — Histologie de l'intradermo-réaction à la tuberculine chez le cobaye tuberculeux. — *Arch. de Méd. expér.*, 1913, n° 25, p. 239.
- STERLING-OKUNIEWSKI. — Réaction cutanée au filtrat tuberculeux chez des sujets atteints de tuberculose. — *Soc. polonaise de biol.*, 9 nov. 1927, in *Soc. Biol.*, t. XCVIII, 1928, p. 71.
- STRAUSS et TEISSIER. — De l'emploi de la tuberculine comme agent révélateur de la syphilis. — Congrès de la tuberculose, 1893.

T

- TAILLENS. — A propos des cuti-réactions à la tuberculine. — *Soc. de Pédiâtrie de Paris*, 18 juin 1929.
- TALON, CHAUVEAU et VALTIS. — De l'influence de l'irradiation solaire sur l'allergie tuberculeuse. — *Soc. Biol.*, t. XCII, 26 août 1927, p. 683.
- THOMPSON. — L'influence de la tuberculine sur la production d'anticorps. — *Journ. of med. res.*, t. XLIII, n° 1, p. 37.
- TOENNIESSEN et FRIEDREICH. — Sur la dépendance de la fièvre tuberculinique vis-à-vis du foyer tuberculeux. — *Deutsche med. woch.*, t. XLVII, 19 nov. 1926, p. 1779.
- TURNER. — Combinaison des épreuves à la tuberculine. — *Journ. Amer. vet. med. ass.*, nov. 1920.

V

- VALTIS. — Réactions intradermiques à la tuberculine chez les cobayes jeunes. — *Soc. Biol.*, 21 juill. 1928.
- Notions nouvelles sur les éléments filtrables du bacille tuberculeux. — *Presse Méd.*, 28 janv. 1928.
- VALTIS et Mlle MISIEWICZ. — Sur la présence de l'ultra-virus tuberculeux dans le sang des femmes tuberculeuses pendant la période de menstruation. — *Soc. Biol.*, 2 juin 1928.

- VALTIS et PORTRET. — De l'influence du facteur peau sur la cuti-réaction à la tuberculine. — *Soc. Biol.*, t. XCVII, 2 juill. 1927, p. 345.
- VALTIS et SAENZ — Sur la sensibilité générale à la tuberculine des jeunes cobayes. — *Soc Biol.*, 17 nov. 1928.
- Sur la sensibilité à la tuberculine des jeunes cobayes ayant ingéré du B.C.G. — *Soc. Biol.*, t. XCIX, 15 déc. 1928, p. 1841.
- Sur la sensibilité à la tuberculine par l'ingestion répétée de B.C.G. chez le cobaye. — *Soc Biol.*, t. CI, 25 mai 1929, p. 271.
- VAUDREMER. — Action de quelques microbes sur la tuberculine. — *Ann. Inst Past.*, mars 1910.
- Tuberculine et milieu de culture du bacille tuberculeux. — *Soc. Biol.*, t. LXXXIV, 30 avril 1921, p. 775.
- Rech. sur le développement du bacille tuberculeux et de la vaccination antituberculeuse du cobaye. — *Ac. de Médecine*, 1926, t. I, p. 440.
- VIGNERON. — Les diverses modalités de la cuti-réaction à la tuberculine chez l'adulte. Intérêt diagnostique des réactions précoces. — *Thèse de Paris* 1925.
- VILLARET-TIXIER. — *Revue de la Tuberculose*, 1908.

W

- E.-A. WATSON — L.-M. HEALTH. — Studies of biological preparations by complement fixation method-tuberculin; a new method of standardization. — *Journ. Amer. vet. med. ass.*, oct. 1924, p. 24-36.
- WEIGERT. — Les tuberculines. — *Thèse de Paris*, 1896.
- WEILL, HALLE et TURPIN. — Sur la vaccination antituberculeuse du nourrisson par le B.C.G. — *Revue de la tub.*, fév. 1929.
- M. WEISS. — Recherche sur la sensibilité locale engendrée par la tuberculine. — *Ann. de Méd.*, t. XVII, avril 1925, p. 408-435.

- J.-E. WOLFF. — Anticorps tuberculeux et cuti-réactions tuberculiniques au cours du pneumothorax artificiel. — *Ann. de Méd.*, t. XVII, avril 1925, p. 380-408.
- WOLFF-EISSNER. — *Soc. Médicale de Berlin*, 3 juin 1907.
- B.-E. WOOSTER. — Résultats contradictoires des tuberculinations ophtalmiques et sous-cutanées chez deux vaches. — *Journ. of comp. path. and ther.*, t. XXXIV, f. 4, déc. 1921.
- WORINGER et SALA. — Recherches sur la cuti-réaction à la tuberculine. Sensibilité des différents territoires cutanés du corps humain. — *Soc. Biol. de Strasbourg*, 12 juil. 1929, in *Soc. Biol.*, t. CII, p. 38.
- ZAREL. — L'hérédité tuberculeuse par bacille ou virus filtrant. — *Siècle Médical*, 1^{er} juillet 1928.
- ZIELER. — Examen microscopique d'une coupe de cuti-réaction à la tuberculine. — *Münch. med. woch.*, 1908, t. LV, p. 1685.
- ZINSSER. — Studies on the tuberculin-reaction and on the specific hypersensitiveness in bacterial infection. — *Journ. of Exp. med.*, t. XXXIV, f. 5, nov. 1921, p. 495.
- ZINSSER et PETROFF. — Tuberculin-hypersensitiveness without infection in guinea-pigs. — *Journ. of Immun.*, t. IX, mars 1924, p. 85.
-

Table des Matières

AVANT-PROPOS	13
INTRODUCTION	17
CHAPITRE I. — HISTORIQUE	22
CHAPITRE II. — LES TUBERCULINES.....	25
1° FABRICATION	25
2° TITRAGE	27
3° NATURE	29
4° MODE D'EMPLOI	32
a) <i>Cuti-réaction</i>	33
α proprement dite (Von Pirquet)...	33
β par procédés modifiés.....	34
γ par voie muqueuse.....	34
δ cutis différentielles.....	35
b) <i>Intradermo-réaction</i>	35
α de Mantoux.....	35
β par procédés modifiés.....	36
c) <i>Critiques adressées à ces différents procédés</i>	37
CHAPITRE III. — LES REACTIONS TUBERCULINIQUES LOCALES.....	39
1° EFFETS DES RÉACTIONS LOCALES A LA TUBERCULINE SUR L'ORGANISME.....	39
a) <i>Phénomènes locaux</i>	39
α cuti-réaction	39
β intradermo-réaction	40
b) <i>Phénomènes généraux</i>	43
c) <i>Phénomènes focaux</i>	43
2° ANATOMIE PATHOLOGIQUE	43
3° VARIATIONS DES RÉACTIONS TUBERCULINIQUES	45

CHAPITRE IV. — SIGNIFICATION DIAGNOSTIQUE ET PRONOSTIQUE DES INTRADERMO-REACTIONS TUBERCULINIQUES (Etude clinique chez les jeunes enfants de un jour à deux ans) ..	50
1° QUELQUES RÉFLEXIONS PRÉLIMINAIRES.....	51
2° ETUDE CLINIQUE. RÉSULTATS.....	53
3° NOTRE CONCEPTION DES INTRADERMO-RÉAC- TIONS A LA TUBERCULINE	60
a) <i>Valeur diagnostique</i>	60
α des intradermos négatives.....	60
β des intradermos positives.....	62
b) <i>Valeur pronostique</i>	65
CHAPITRE V. — MECANISME DES REACTIONS TU- BERCULINIQUES	68
1° DE LEUR APPARITION;	68
2° DE LEUR DISPARITION.	74
CHAPITRE VI. — SPECIFICITE DES REACTIONS TUBERCULINIQUES	76
1° EST-IL NÉCESSAIRE D'ÊTRE TUBERCULEUX POUR RÉAGIR A LA TUBERCULINE. '	77
2° TOUS LES TUBERCULEUX RÉAGISSENT-ILS ?	86
3° LA TUBERCULINE SERAIT-ELLE LA SEULE SUBS- TANCE CAPABLE DE FAIRE RÉAGIR LES TUBER- CULEUX ?	88
4° DISCUSSION	96
CHAPITRE VII. — LA DOCTRINE DE L'ALLERGIE.	
ADDENDUM	103
1° ESSAI SUR LA CHRONICITÉ DE LA TUBERCU- LOSE (Auclair)	113
2° UN TYPE D'OBSERVATION.....'	115
CONCLUSIONS	121
BIBLIOGRAPHIE	123

